Studien

zur

Biochemischen Bedeutung der Pufferungskapazität

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

Hohen Naturwissenschaftlich-Mathematischen Abteilung

der

Philosophischen Fakultät der Universität BASEL

von

Hans Moser, Apotheker
aus Landau (Pfalz)

DRESDEN und LEIPZIG 1927
Theodor Steinkopff, Verlagsbuchhandlung

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. Spiro und Dr. Bernoulli.

Basel, den 30. November 1926.

H. Rupe, Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Veröffentlicht in den **„Kolloidchemischen Beiheften“** (Ergänzungshefte zur „Kolloid-Zeitschrift“), Monographien für reine und angewandte Kolloidchemie, Band XXV, Heft 1—4. Herausgegeben von Prof. Dr. **Wo. Ostwald.** (Verlag von **Theodor Steinkopff,** Dresden und Leipzig.)

I.

Wenn man mit Gustav Kirchhoff[1]) die Aufgabe der Naturwissenschaften in der vollständigen und einfachsten Beschreibung der Prozesse und Zustände der Natur erblickt, so bedeutet es für jede Disziplin einen großen Fortschritt, wenn sie von der qualitativen Beschreibung zu der quantitativen Messung übergeht: ein Maßstab gewährt eine exakte Definition der zu messenden Größe, die damit immer und überall reproduziert werden kann. In diesem Sinne war es von jeher das Bestreben jeder naturwissenschaftlichen Methodik, möglichst viele Begriffe in exaktem Maß auszudrücken; darum war es auch ein großer Fortschritt, als es zu Beginn des Jahrhunderts gelang, die bisher so verschwommenen, anderseits aber auch wichtigen und häufig gebrauchten Begriffe „neutral", „sauer", „alkalisch" messend darzustellen.

Praktisch erwies bald die neue Methodik ihre große Bedeutung; besonders in den biologischen Wissenschaften führte sie zu neuen Fragestellungen und neuen Erkenntnissen. Sehr fruchtbar war die Einführung des neuen Begriffes der Pufferung, der weiter unten genau definiert werden soll; hier wollen wir darunter einfach den Widerstand eines gegebenen Systems gegen eine Änderung seiner Wasserstoffionenkonzentration, seiner „Reaktion" im früheren Sinne verstehen.

Es war nämlich eines der überraschendsten Ergebnisse der physikalisch-chemischen Durchforschung der Lebensvorgänge, als man erkannte, daß die tierischen Flüssigkeiten, wie Blut, Serum, Galle, Milch, Harn, ihre Reaktion mit außerordentlicher Genauigkeit innehalten. Diese Feststellung zwang zur Revision mancher älteren Auffassung;

[1]) Vorrede zu Vorlesungen über Mechanik (1876).

so hatte die experimentelle Medizin die bedrohlichen Erscheinungen, die bei endogener oder exogener Säurezufuhr zum Blute auftreten, als Azidosis bezeichnet und eben mit dieser Übersäuerung zu erklären versucht. Als man dann mit exakten Methoden die Azidität maß, stellte sich heraus, daß normales und pathologisches Blut nicht oder kaum meßbar verschieden waren. Spätere Forschung ergab erst, daß die Krankheitssymptome mit einem Verbrauch der Pufferreserve bzw. Alkalireserve des Blutes zu erklären sind, speziell der Verschiebung des Verhältnisses von freier Kohlensäure zu Bikarbonat $[H_2CO_3]$: $[NaHCO_3]$, mit deren Hilfe der Organismus die Blutazidität reguliert.

Bekanntlich bedient sich der Organismus für seinen Stoff- und Energieumsatz in weitestem Maße der Fermente als organischer Katalysatoren. Einen Schritt weiter bedeutete hier die Erkenntnis, daß alle Fermente bei einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration (= h) ihr Wirkungsoptimum haben und daß ihre wirksame Kraft selbst bei kleinen Reaktionsverschiebungen meist sehr stark abnimmt. Nachdem ferner in gleicher Weise der kolloide Zustand, Teilchengröße usw. unter anderem eine Funktion der h sind, nachdem die Untersuchungen von Michaelis[1]) aus neuerer Zeit es sehr wahrscheinlich gemacht haben, daß auch die Permeabilität von Eiweißmembranen durch die h reguliert wird, nachdem schließlich neueste Arbeiten[2]) die Bedeutung der h für die Entstehung der Schmerzempfindung bei Gewebsentzündungen gelehrt haben, erscheint die beinahe ängstliche Fürsorge, mit der der Organismus durch Eiweiß-, Phosphat-, Karbonatpuffer die jeweils optimalen Wasserstoffionenkonzentrationen sich sichert, durchaus verständlich.

Wenn die Azidosis sich so als eine Vergiftung des Organismus aus Mangel an Puffersubstanz erklärt, so ist, wie ich vor einiger Zeit nachwies[3]), ebenso eine Schädigung möglich durch einen Überschuß an Puffern. Setzt man nämlich zu einem Gärgemisch, bestehend aus Hefe und Glukose, im Reihenversuch steigende Mengen sekundären Natriumphosphats, so findet man bei geringen Phosphatmengen eine deutliche Förderung der Gärung durch das Phosphation als Koenzym, bei stärkerer Konzentration aber bald starke Hemmung bis zur völligen Unterbindung der Gärung. Ich konnte zeigen, daß als Ursache hierfür nur die Vergiftung der Hefezelle durch zu große Puffermengen in Betracht kommt.

---

[1]) Naturwiss. **14**, 33 (1926).
[2]) v. Gaza u. Brands, Klin. Wochenschr. **5**, 1123 (1926).
[3]) Helv. Chim. Acta **9**, 414 (1926).

Es liegt sehr nahe, aus diesen beiden Tatsachen den Schluß zu ziehen, daß auch die Pufferung bei den Lebewesen reguliert ist, d. h. daß für jeden Lebensvorgang, für jede flüssige Phase im lebenden Organismus eine ganz bestimmte Pufferkapazitiät nötig ist, daß jedes Mehr oder Minder eine Hemmung der Funktionstüchtigkeit, einen pathologischen Zustand bedeutet. Es erscheint erstaunlich, daß die biologische Forschung sich diesen Fragen bisher in recht geringem Maße zugewandt hat und daß die zum Teil schon bekannten Einzeltatsachen unter diesem Gesichtspunkte noch kaum betrachtet worden sind.

Der Begriff der Pufferungskapazität ist, wie wir unten sehen werden, eine Funktion der Wasserstoffionenkonzentration, ihre Definition also abhängig von der Theorie der letzteren[1]), die wir als bekannt voraussetzen.

II.

Die erste theoretische Betrachtung und der erste Versuch einer quantitativen Darstellung der Pufferwirkung stammt von Koppel und Spiro[2]). Sie verstehen unter „der Größe der Moderation (ist identisch mit Pufferung P) den Quotienten aus einerseits dem Plus an Säure bzw. Alkali, welches die Lösung für eine bestimmte Reaktionsverschiebung mehr braucht als eine pufferfreie Lösung, und anderseits der entsprechenden Änderung des Wasserstoffionenexponenten, wobei die Reaktionsverschiebung selbst sehr klein sein soll".

$$P = \frac{\Delta (S - So)}{\Delta p_H}.$$

Das gesamte p_H-Intervall, in dem die Differenz $S - So > 0$ ist, wo also eine Pufferung vorhanden ist, nennen die Autoren „Moderationsbreite". Wichtig ist ferner noch ihre Definition der Pufferwirkung (Moderation). Sie verstehen darunter „die Eigenschaft von Lösungen, für eine bestimmte Reaktionsverschiebung größere Säure- bzw. Alkalimengen zu benötigen, als eine Lösung von nur starken Elektrolyten bei gleicher Wasserstoffionenkonzentration erfordern würde". Damit ist der grundlegende Gedanke ausgesprochen, daß die Pufferung eine Funktion der h ist. Für die übrigen wichtigen Ergebnisse jener Untersuchungen müssen wir auf die Originalarbeit verweisen.

Acht Jahre später hat van Slyke eine andere Darstellung des

---

[1]) Vgl. für das folgende insbesondere L. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration (2. Aufl.).

[2]) Biochem. Zeitschr. **65**, 409 (1914).

Problems gegeben.[1]) Dieser Forscher — und unabhängig von ihm auch Michaelis[2]) — drückt die Pufferung (π) aus in dem Ansatz

$$\pi = \frac{dB}{dp_H},$$

d. h. „π ist der Differentialquotient der Erhöhung der Menge von zugesetzter Base B, ausgedrückt in Äquivalenten für ein Liter und der dabei stattfindenden Änderung von p_H; eine Lösung hat also eine Pufferkapazität von 1, wenn ein Liter der Flüssigkeit bei Zusatz eines Äquivalentes Säure oder Lauge ihren p_H um 1 verändert[3]).

Der Ansatz von Koppel und Spiro befriedigt deshalb nicht ganz, weil als Bezugssystem ein starker Elektrolyt gewählt ist. Nach der Aktivitätstheorie ist ja die Dissoziation als solche immer gleich und nur der Aktivitätsfaktor variiert. Daher werden, auch wenn die Vorstellungsweise keine wesentlich andere ist, bei der Veränderlichkeit von f_a die Berechnungen unübersichtlich und kompliziert.

Diesen Nachteil vermeidet van Slyke, dafür nimmt er aber in seiner rein formalen Definition andere Nachteile in Kauf. Insbesondere ergibt sich in extrem sauren und alkalischen Gebieten, $p_H < 3$ und > 11, eine Pufferung von Wasser mit starken Elektrolyten, ein Ergebnis, das mit der üblichen Bedeutung des Begriffes Pufferung schwer in Einklang zu bringen ist.

Auch die Arbeit van Slykes stellt damit keine endgültige Lösung dieser Frage dar. Weiter entwickelt wurde sie erst ganz neuerdings im hiesigen Institut durch Fr. Leuthardt[4]). Er benutzt als Bezugssystem eine „ideale, nicht gepufferte Lösung", in der die Konzentration an freien H- oder OH-Ionen der Säuren oder Basenmengen, die man zugesetzt hat, äquivalent ist; ist sie geringer, so spricht er von Pufferung. Obiger Forderung entspricht streng kein Lösungsmittel; Wasser kommt ihr aber gegenüber starken Elektrolyten in verdünnter Lösung sehr nahe. Daraus ergibt sich als Ausdruck der Pufferung P

$$P = \frac{d\gamma}{dh} - 1,$$

wobei γ die zugesetzte Säuremenge ausdrückt, gemessen in Mol. Im Maßsystem von Soerensen ergibt sich für die Pufferung π:

$$\pi = \frac{d\gamma}{dp_H} + 10^{-p} \ln 10.$$

---

[1]) Journ. of biolog. Chem. **52**, 523 (1922).
[2]) Die Wasserstoffionenkonzentration (2. Aufl.), 89ff.
[3]) Zitiert nach Kolthoff, Der Gebrauch von Farbindikatoren (2. Aufl.), 23ff.
[4]) Kolloidchem. Beih. (siehe die vorhergehende Abhandlung).

Besonders wichtig ist seine Feststellung, daß die Extremwerte der Pufferung in beiden Systemen im allgemeinen nicht zusammenfallen werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit empfiehlt sich vor allem das Soerensensche System. Mit den Ansätzen von Leuthardt ist eine glückliche Vereinigung der Vorzüge der Koppel-Spiroschen und van Slykeschen Arbeiten gegeben, während ihre Nachteile ausgeschaltet erscheinen; wir werden im folgenden öfters auf sie zurückgreifen.

Aus dem Begriff Pufferung wird weiterhin der der Pufferungskapazität C abgeleitet, der an sich identisch ist mit der Moderationsbreite von Koppel-Spiro. Die Pufferungskapazität ist die Zahl der Säure- (bzw. Basen-)Äquivalente, die man einem System pro Volumeneinheit zusetzen muß, bis seine Pufferung den Wert Null erreicht, d. h. bis sie so klein wird, daß man sie praktisch vernachlässigen kann.

$$C_h = Cp_H = [S - S_0]_{h=\infty}.$$

Graphisch ist die Pufferungskapazität eines bestimmten Punktes der Pufferungskurve die Fläche, die von der Ordinate des Punktes, der Pufferungskurve und ihren beiden Asymptoten begrenzt wird.

Was die Abhängigkeit der Pufferungskapazität von der Konzentration der Pufferlösungen anlangt, so mag es an dieser Stelle genügen, auf die Tatsache hinzuweisen, daß ein solcher Einfluß definitionsgemäß bei nicht zu großen Konzentrationsänderungen kaum in Betracht kommt. Da sich aber der Aktivitätskoeffizient ändert, so kann auch die h bei Konzentrationsänderungen der Puffersubstanzen nicht streng konstant bleiben. Auf die theoretische Ableitung brauche ich an dieser Stelle nicht einzugehen, da dies in einer anderen Arbeit aus dem hiesigen Institut geschieht. Experimentell hat Michaelis[1]) derartige Änderungen nachgewiesen; auch ich konnte ein gleiches für noch höhere Konzentrationen bestätigen.[2])

Die Standardmethode, die den meisten der folgenden Messungen zugrunde liegt, ist die elektrometrische, wie sie insbesondere durch die Arbeiten von L. Michaelis ausgebaut wurde[3]). Diese grundlegende Methodik hat durch das Zusammenarbeiten von vielen Forschern inzwischen manche Verbesserung erfahren und ist auch manchen speziellen Zwecken angepaßt worden. So bedienten wir uns mit Vorteil eines empfindlichen Präzisionsvoltmeters an Stelle des früheren Kapillar-Elektrometers als Nullinstrument. Ferner haben wir bei einem Teil der Versuche die Stöpsel-Rheostaten der alten Anordnung ersetzt durch das von Mislowitzer angegebene Potentiometer[4]), das

[1]) Biochem. Zeitschr. **119**, 307 (1921).

[2]) Helv. Chim. Acta a. a. O.

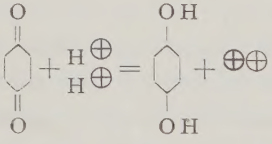
[3]) Vgl. z. B. L. Michaelis, Praktikum der physikalischen Chemie (3. Aufl.) und in Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden.

[4]) Biochem. Zeitschr. **159**, 68 (1925).

alle Meßwiderstände in sich vereinigt. Bei unseren vorbereitenden Untersuchungen fanden wir gut übereinstimmende Werte der beiden Anordnungen; nach längerem Gebrauch ergaben sich allerdings einige Fehler, so daß wir zur Methode von Michaelis zurückkehrten. Da sich unsere Untersuchungen besonders auf das saure Gebiet erstreckten, war die Anwendung der Chinhydronelektrode sehr bequem, zumal die Erfahrungen vieler Autoren ihre Brauchbarkeit festgestellt hatten. Ebenfalls Mislowitzer verdanken wir die Angabe eines neuen Elektrodengefäßes hierfür[1]), das sich bei unseren Versuchen in weitestem Ausmaße bewährt hat.

Als Erste haben Haber und Ruß[2]) sich mit dem Chinhydron eingehend beschäftigt und die Konstanz seines Potentials nachgewiesen. Erst viel später gelang es Biilmann[3]), später gemeinsam mit Lund[4]), die Theorie und die rechnerische Grundlage der Chinhydronelektrode auszuarbeiten. Heute ist sie für fast alle Messungen im sauren Gebiet, sei es für biologische[5]), sei es für physikalisch-chemische Untersuchungen[6]), ein geradezu unentbehrliches Werkzeug geworden, das aber, worauf wir doch hinweisen wollen, mit großer Vorsicht gebraucht werden muß, wenn es sich um Flüssigkeiten handelt, deren Bestandteile man nicht genau kennt. Denn seine beiden Komponenten sind sehr reaktionsfähige Körper, deren Konzentration sich durch sekundäre Reaktion mit der Untersuchungsflüssigkeit leicht ändern kann.

Chinhydron, eine äquimolekulare Additionsverbindung von Chinon und Hydrochinon, zerfällt in wässeriger Lösung in seine beiden Komponenten. Die freien H-Ionen der Untersuchungsflüssigkeit reagieren nun teilweise mit einem entsprechenden Teil des Chinons unter Bildung von Hydrochinon; dabei geben die H-Ionen ihre freie Ladung ab und laden eine in die Lösung eintauchende Platinelektrode positiv auf. Die Größe dieses Potentials steht mit der h der



Lösung in einem bestimmten Verhältnis, genau wie bei der Wasserstoffelektrode. Dieses Einzelpotential wird dann in der üblichen Weise gemessen mit einer bekannten Vergleichselektrode. Wir benutzten zu diesem Zwecke die von Michaelis angegebene „gesättigte Kalomelelektrode" unter Zwischenschaltung von gesättigter Kaliumchloridlösung und Kaliumchlorid-Agar-Heber oder mit Vorliebe wegen der leichten Herstellung in dem von Mislowitzer angegebenen Doppelelektrodengefäß „Standard-Azetatlösung" von p_H 4,62 mit Chinhydron.

Für die Anwendung des Chinhydrons ist es noch von besonderer Bedeutung, die Grenzen seiner Brauchbarkeit zu kennen. Zunächst haben schon viele Untersucher festgestellt, daß keine brauchbaren Werte resultieren, wenn der p_H-Wert über 9,0 steigt, also im alkalischen Gebiet. Da bei unseren Untersuchungen aber immer das saure Gebiet im Vordergrunde des Interesses stand — Verdauung und Azidose sind vorwiegend Probleme der Säuerung —, be-

[1]) Biochem. Zeitschr. **159**, 72 (1925).
[2]) Zeitschr. f. physik. Chem. **47**, 294 (1904).
[3]) Ann. d. Chim. **15**, 109 (1921), ref. in Chem. Zentralbl. 1921, III, 1009.
[4]) Ann. d. Chim. **16**, 321 (1921), ref. in Chem. Zentralbl. 1922, I, 603.
[5]) Vgl. z. B. Biochem. Zeitschr. **156**, 63 (1925).
[6]) Vgl. z. B. Zeitschr. f. physik. Chem. **110**, 65 (1924).

deutete das keine Störung für uns, zumal wir ja immer mit stark gepufferten Systemen arbeiteten, bei denen man bis p_H 9,2 gute Werte bekommt[1]).

Der von Soerensen[2]) festgestellte „Salzfehler" des Chinhydrons tritt erst bei erheblichen Konzentrationen an Neutralsalzen in Erscheinung. Da er auch dann noch gering ist, und da wir bei allen Versuchen mit relativ gleichen Salzkonzentrationen, zudem meist auch mit starken Puffern arbeiteten, so konnten wir ihn im allgemeinen vernachlässigen.

Wichtiger ist der von Kolthoff[1]) festgestellte „Eiweißfehler". Dieser Autor fand nämlich bei eiweißhaltigen Flüssigkeiten bei $p_H > 6$ z. T. recht beträchtliche Abweichungen gegenüber der Wasserstoffelektrode nach der sauren Seite hin, insbesondere auch kein konstantes Potential. Diese Erfahrungen können wir bestätigen. Doch ist nach Kolthoff der Fehler abhängig von der Art und der Konzentration des Eiweißkörpers, z. B. für Milch so gering, daß er die Methode für Untersuchungen von Molkereiprodukten empfiehlt. Da wir immer in recht verdünnten Lösungen arbeiteten, so glaubten wir uns im allgemeinen auch über diese Fehlerquelle hinwegsetzen zu können. Allerdings mußten wir beobachten, daß das Potential sich nie streng konstant hielt; nach Vorversuchen und in Übereinstimmung mit den Erfahrungen von Schäfer und Schmidt[3]) wählten wir daher den Wert, den das Potential drei Minuten nach Zugabe des Chinhydrons zeigte, als den richtigen. Meist blieb dieser Wert über eine Viertelstunde konstant, um dann langsam nach der sauren Seite zu sich zu verschieben. Von anderer Seite ist auch die Brauchbarkeit der Chinhydronelektrode für Blutserum nachgewiesen worden. Glenn, Cullen und Biilmann konnten zeigen[4]), daß Salz- und Eiweißfehler vernachlässigt werden können, selbst bei der schwach alkalischen Reaktion nativen Serums.

Für unsere Titrationsversuche, besonders im alkalischen Gebiet, benutzten wir eine eigene Form des Elektrodengefäßes, die „offene Wasserstoffelektrode". Ein Glasgefäß von der Form eines Becherglases von etwa 20 ccm Inhalt hat einen nach außen gewölbten Boden, an dessen Mitte möglichst tief die übliche platinierte Platinelektrode mit Ableitung befestigt ist. Dicht daneben endigt eine Kapillare zum Einleiten des in üblicher Weise sorgfältig gereinigten Wasserstoffs aus einer Bombe. Der Wasserstoff durchperlt die ganze Untersuchungsflüssigkeit von unten her und dient so einerseits zur mechanischen Durchmischung der Flüssigkeit, anderseits zur Erzeugung eines konstanten, wenn auch sehr kleinen Wasserstoffpartialdrucks in dem nach oben offenen Elektrodengefäß. Vor und nach der Titration wurde bei gleichem Wasserstoffstrom die Elektrode mittels eines Puffergemisches von bekanntem p_H (Azetat, Phosphat) geeicht und die Werte der Titration nur dann als brauchbar angenommen, wenn beide Werte unter Berücksichtigung der Temperatur um wenigstens 0,02 p_H-Einheiten übereinstimmten. Grundlegend wichtig dabei ist, daß während der ganzen Dauer des Versuches der Gasstrom streng konstant bleibt, weil sonst mit einem veränderten Wasserstoffpartialdruck sich erheblich falsche Werte ergeben. — Gegen das, besonders im stark alkalischen Gebiet oft sehr störende Schäumen der Flüssigkeit wurde von Zeit zu Zeit ein Tropfen Amylalkohol zugegeben. Im sauren Gebiet konnte natürlich die Methode im allgemeinen nicht angewandt werden, weil der dadurch bedingte Verlust an Kohlendioxyd p_H und Pufferung verändert.

---

[1]) Kolthoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **144**, 259 (1925).
[2]) Ref. in Chem. Zentralbl. 1922, I, 602.
[3]) Biochem. Zeitschr. **156**, 63 (1925).
[4]) Journ. of biolog. Chem. **64**, 727 (1925).

Außer nach diesen Methoden wurden bei den dazu geeigneten Untersuchungsflüssigkeiten Kontrollbestimmungen gemacht nach der Indikatoren-Methode. Neben der von Michaelis angegebenen[1]) Nitrophenol-Methode erwies sich das Doppelkeil-Kolorimeter nach Bjerrum-Arrhenius als sehr geeignet für eiweiß- und salzarme Lösungen. Natürlich kann es wegen der mit allen kolorimetrischen Methoden verbundenen individuellen Ablesungsfehler die elektrometrische Methode niemals ersetzen, zumal auch sein Anwendungsbereich erheblich begrenzter ist.

III.

Der in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts hauptsächlich auf Grund der Untersuchungen von Naunyn, Schmiedeberg und deren Schülern in Straßburg aufgestellte Begriff der Azidose hat sich in der Folgezeit als heuristisches Prinzip von seltener Fruchtbarkeit bewährt, hat aber anderseits durch die Erkenntnisse der letzten Jahre manche Einschränkung erfahren müssen.

Naunyn und Minkowski hatten gefunden, daß bei Diabetes gewisse Säuren im Harn auftreten, Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure. Diesen Symptomkomplex nannten sie Azidosis; zugleich konnten sie feststellen, daß die Gefahr für den Organismus weniger bedingt ist durch die spezifische Giftwirkung der Anionen als vielmehr durch die Säuerung, die damals an der Verminderung des Alkaligehaltes des Blutes in der Art gemessen wurde, daß man die im Blute an Alkali gebundene Menge Kohlendioxyd gasanalytisch bestimmte. Man sah es als das eigentliche Wesen der Säurevergiftung an, daß die alkalische Reaktion des Blutes abnahm, die man damals auf Grund von Lackmusversuchen für sicher hielt, ohne daß exakte Messungen vorlagen.

Um so überraschender waren dann zwei spätere Befunde. Michaelis und Davidoff[2]) fanden bei Coma diabeticum im Blute ein p_H von 7,12; bei Diabetes ohne Azeton $p_H = 7{,}66$. Diese Werte liegen sehr dicht bei den für normales Blut gefundenen Werten ($p_H = 7{,}20$ bis $7{,}40$); bei den gerade für Blutmessungen besonders großen Schwierigkeiten wird man auf die an sich sehr geringen Differenzen kein allzu großes Gewicht legen dürfen. Jedenfalls ist kein Wert „sauer", d. h. $p_H < 7{,}0$. Diese Befunde sind oft bestätigt worden. Wir wissen heute, daß auch bei schwersten Fällen von endogener oder exogener Azidose die Reaktion des Blutes entweder ganz „normal" sein kann oder doch nur um verschwindend kleine Beträge außerhalb der normalen Schwankungsbreite liegt.

Teleologisch läßt sich dies leicht erklären: die besonders im letzten Jahrzehnt geförderte Fermentforschung hat uns gezeigt, daß alle für

[1]) Praktikum der physik. Chemie.
[2]) Biochem. Zeitschr. **46**, 143 (1912).

das Leben wichtigen chemischen Prozesse fermentativer Natur sind, und daß sie in erster Linie von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig sind, so daß oft schon kleinste Reaktionsverschiebungen einen Prozeß zum Stillstand bringen oder doch weitgehend hemmen können. Einer solchen Gefahr muß der Organismus begegnen können.

Die experimentelle Forschung gewährte uns einen Einblick in sein aufs feinste ausgebildetes System von Puffern, durch deren Zusammenwirken der gewünschte Effekt, nämlich Konstanz der H-Ionenkonzentration, selbst bei gröbsten Insulten erzielt wird.

Rein physikalisch wirken in diesem Sinne die Ausscheidungsorgane: Lunge, Haut, Nieren, Darm, auch die Leber. Automatisch werden sie in erhöhte selektive Tätigkeit gesetzt, wenn es dem Organismus darauf ankommt, irgendwelche Stoffe, die das Gleichgewicht stören könnten, beschleunigt zu entfernen.

Wenn auch die Versuche Löfflers und seiner Mitarbeiter[1]), diesen Nachweis für die Darmwand zu führen, nicht ganz zwingend erscheinen, so dürfte doch kein Zweifel darüber bestehen, daß der Darm, das hauptsächlichste Resorptionsorgan und damit ein wichtiger Regulator des Gesamt-Ionenhaushaltes des Organismus, auch für die H- und OH-Ionen eine wichtige Rolle spielt.

Daß Anreicherung des Blutes an Kohlensäure zu einer stärkeren Erregung des Atemzentrums (Hyperpnoe) führt, ist schon lange beobachtet worden. Der Organismus sucht eben durch vermehrte Abgabe von Kohlendioxyd das gestörte Säure-Basen-Gleichgewicht wiederherzustellen. Auch kennt man schon lange den anregenden Einfluß der Azidose auf die Atmung. Winterstein[2]) hat nun gezeigt, daß Infusion von fixen Säuren die Lungenventilation in gleicher Weise steigert, während die Laugen hemmend wirken, und hat die Theorie aufgestellt und begründet, daß die h des Blutes der Regulator der Atmung sei. Damit ist umgekehrt auch gesagt, daß die Atmung auf die h des Blutes regulierenden Einfluß hat.

Bei der Schwierigkeit, die in der Gewinnung des Untersuchungsmaterials liegt, erscheint die Dürftigkeit der Angaben über den Schweiß erklärlich. Immerhin ist festgestellt, daß der Schweiß beträchtliche Pufferwirkung zeigt[3]) und daß er beim Menschen normalerweise schwach

[1]) Klin. Wochenschr. **5**, 179 (1926); Biochem. Zeitschr. **166**, 116 (1925).

[2]) Biochem. Zeitschr. **70**, 45 (1915), vgl. insbesondere Naturwissenschaften **11**, 625 (1923).

[3]) Sharlit u. Scheer, Arch. of Derm. and Syph. **7**, 592 (1923), ref. in Oppenheimers Handb. d. Biochem. **5**, 391f. (1925).

sauer [p_H 5,6—6,2][1]), dagegen bei Pflanzenfressern stets alkalisch, bei Pferden stark alkalisch[2]) reagiert. Da die organischen Pflanzensäuren im Organismus alle zu Alkalikarbonat verbrannt werden, ist der Pflanzenfresserorganismus immer besonders reich an basischen Einheiten, von denen er sich regulierend auf diesem Wege — wie übrigens auch durch den Harn[3]) — befreit. Doch tritt natürlich die Regulation durch die Haut an Bedeutung für den Organismus weit zurück hinter den andern Mechanismen, besonders den Lungen und Nieren.

Aus den Ergebnissen der physikalischen und chemischen Harnuntersuchung auf die Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels zu schließen, ist ein uraltes, meist in hohem Maße fruchtbares Bestreben. Doch ist unsere Problemstellung verhältnismäßig neu und daher stammen auch die Befunde, die sich in diesen Zusammenhang einpassen, aus den letzten Jahren. Als Erste haben wohl Henderson und Spiro[4]) die große Bedeutung der normal sauren Reaktion des Harns und ihrer großen Schwankungsbreite — normal zwischen p_H 5,2 und 7,0, extrem von 4,2 bis 8,8 — für die Säuren-Basen-Regulation im Organismus klar erkannt. Da, wie man heute weiß, das Ammoniakion ein sehr starkes Gift für den Organismus bedeutet, wird es schon in der Leber fast quantitativ mit Kohlensäure zu dem neutralen Harnstoff synthetisiert, und damit hat der normale Organismus viel mehr saure Endprodukte des Stoffwechsels zu eliminieren als alkalische. Dadurch, daß er nun einen sauren Harn ausscheidet, kann er sich große Mengen Alkali einsparen. Die Autoren haben z. B. berechnet, daß die Phosphorsäure, die im Blut zu 85 Proz. als Salz vom Typus M_2HPO_4 kursiert, im Harn fast ausschließlich (zu 99,5 Proz.) als MH_2PO_4 vorliegt, daß damit nahezu die Hälfte des Alkalis wiedergewonnen wird. Ähnlich verhalten sich die anderen Säuren; nur die starke Schwefelsäure entführt die ganze Menge Alkali, die zu ihrer Neutralisation nötig ist, aus dem Körper; ihre Konzentration im Harn ist aber sehr gering. Harnsäure verbraucht nur ein Viertel, β-Oxybuttersäure nur zwei Drittel, Kohlensäure überhaupt keines.

Eine Anzahl von Einzelbeobachtungen hat die Wichtigkeit der Harnregulation noch klarer hervortreten lassen. So der interessante Fall der Sauerstoff-Mangel-Hyperpnoe. Wenn nämlich bei nor-

[1]) Talbert, Amer. Journ. of Physiol. **61**, 493 (1922).

[2]) Smith, Journ. of Physiol. **11**, 497 (1890). Neuerdings hat Korkisch (Pflügers Arch. **213**, 539 [1926]) im Pferdeschweiß p_H-Werte von 7,82 bis 9,01 gefunden.

[3]) Vgl. z. B. Pflügers Arch. **202**, 468 (1924).

[4]) Biochem. Zeitschr. **15**, 105 (1908).

maler CO_2-Spannung im Blute die Atmung wegen Sauerstoffmangels in der Außenluft verstärkt wird, muß die damit ebenfalls erhöhte Abgabe von CO_2 zu einer Alkalosis des Organismus führen und einer Verminderung der h. Diese wird nun kompensiert durch eine Ausscheidung von Bikarbonat in den Harn, der vorübergehend alkalisch wird.[1])

Borak fand[2]) auf titrimetrischem Wege, daß ein Überschuß an sauren Mineralsalzen in der Nahrung bei Hunden zu einem höheren Aziditätswerte führt und umgekehrt mehr basische Bestandteile den Harn alkalischer machen. Diese Feststellungen sind allerdings nicht so schlagend, wie die oben angeführten Versuche von Winterstein, weil ja bekanntlich nur Minuten vergehen, bis peroral eingeführte Pharmaka im Harn erscheinen (Methylenblau!); es handelt sich also hier nicht um die gleiche, teleologisch so schön begründete kompensatorische Regulation wie bei der Lunge, sondern um eine einfache Ausschwemmung der das Gleichgewicht störenden Ionen. Das Ergebnis ist aber in beiden Fällen das gleiche: Aufrechterhaltung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes.

Von Wichtigkeit sind hier auch Beobachtungen von Veil[3]): starke Muskeltätigkeit, die das Blut mit Milchsäure anreichert, führt nicht nur zu verstärkter Atmung, sondern auch zu stärker saurem Harn. Ebenso sinkt das p_H des Harns während des Schlafes. Auch hier ergibt unser Prinzip leicht eine Erklärung: das Atemzentrum ist beim Schlaf unterempfindlich, die gebildete Kohlensäure wird nicht in dem Maße veratmet, wie am Tage. Seinen Überschuß an sauren Einheiten entfernt also der Organismus durch den Harn.

So ist die Niere durch ihre vielseitige Fähigkeit der Ausscheidung und Einsparung von sauren bzw. basischen Einheiten ein wichtiges Regulationsorgan; die Bedeutung ihres Antagonisten, der Leber, tritt dahinter zurück und ist noch nicht genügend erforscht. Sie ist, wie schon oben erwähnt, der Ort der Harnstoffbildung und greift dadurch in den Regulationsmechanismus mit ein, daß sie unter Umständen auch das Ammoniak zur Säurebindung zur Verfügung stellen kann. (Es ist allerdings noch strittig, ob die Leber wirklich Ammoniak einsparen kann oder ob nicht erst — was wahrscheinlicher ist — die Niere wieder neuerdings Ammoniak bildet.) Jedenfalls spielt das NH_3 als Neutralisator von Säuren im Harn eine Rolle, besonders beim Säugling[4]).

[1]) Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 6. Aufl. (1926). 372.

[2]) Biochem. Zeitschr. **135**, 480 (1923).

[3]) Klin. Wochenschr. **1**, 2176 (1922).

[4]) Vgl. Spiro, Ergebn. d. Physiol. **24**, 511 (1925).

Neuere Untersuchungen, besonders von Parnas und seinen Schülern[1]) haben gezeigt, daß der Gehalt des Blutes an präformiertem Ammoniak sehr gering ist, etwa 0,03 mg NH_3 in 100 ccm Blut, daß aber das Blut eine noch unbekannte Ammoniak-Muttersubstanz enthält (nicht Harnstoff!), aus der in vitro sich sehr schnell Ammoniak bilden kann bis zu etwa 2,5 mg. Diese Ammoniakmuttersubstanz scheint unter Umständen auch Ammoniak zur Neutralisation von Säuren zur Verfügung stellen zu können. So hat man gefunden, daß bei Azidose endogener und exogener Natur der Ammoniakgehalt im Harn vermehrt ist.[2]) Wenn im Blute (und damit auch im Harn) bei pathologischen Zuständen die flüchtigen Fettsäuren auftreten, so ist kompensatorisch auch immer die Ammoniakmenge vermehrt; anderseits erhöht eine vermehrte perorale Zuführung von Ammoniak nur die Harnstoffmenge im Harn, das ja bekanntlich auf das Säuren-Basen-Gleichgewicht keinen Einfluß hat. Der Gehalt des Blutes an Ammoniakmuttersubstanz ist weitgehend konstant[3]); nur bei intravenöser Zufuhr von verhältnismäßig großen Mengen Säure im Tierversuch entsteht aus der labilen Ammoniakmuttersubstanz Ammoniak (Steigerung bis 5000 Proz.). Damit ist auch die Leber als ein den Ammoniakstoffwechsel regulierendes Organ zugleich auch von Einfluß auf die h des Organismus.

Außer diesen physikalisch wirkenden Regulationsmechanismen besitzt der Organismus noch eine zweite Klasse von Pufferungssystemen in den organischen Flüssigkeiten. Diese enthalten Substanzen, die man als (chemische) Puffer, Regulatoren oder Moderatoren bezeichnet. Wenn wir im folgenden von Puffern schlechthin reden, so beziehen wir uns immer auf derartige Systeme. Die Begriffe Pufferung und Pufferungskapazität sind oben schon beleuchtet worden. Hier wollen wir nur noch einen grundlegenden Unterschied zwischen jener physikalischen Regulation und dieser chemischen Pufferung hervorheben. Während jene sozusagen die grobe Arbeit leistet, radikaler vorgeht, dadurch, daß sie das störende Moment aus dem Organismus entfernt, dafür aber immer eine gewisse Zeit braucht, unter Umständen auch über das Ziel hinausschießen kann, z. B. bei der Überventilation der Lungen, gibt uns die chemische Pufferung gewissermaßen die Feineinstellung der h, wirkt sofort, ist aber auch leichter zu erschöpfen. So ergänzen sich beide Systeme in schönster Weise.

[1]) Biochem. Zeitschr. **152**, 1 (1924); **155**, 247 (1925); **159**, 298 (1925).

[2]) Walter im Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **7**, 148 (1877) und insbesondere Hasselbalch in Biochem. Zeitschr. **74**, 18 (1910).

[3]) Adlersberg u. Taubenhaus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **113**, 1 (1926).

Eine Mittelstellung zwischen den chemischen und den physikalischen Regulationsapparaten nimmt das System Hämoglobin-Oxyhämoglobin ein. Dieses ist eine stärkere Säure als jenes; dieses findet sich im kohlensäurearmen arteriellen, jenes im kohlensäurereichen, venösen Blut. Dadurch werden die Schwankungen der h des Blutes, die durch den wechselnden CO_2-Gehalt des Blutes bedingt sind (im Mittel zwischen 7,45 p_H und 7,31), so weitgehend kompensiert, daß sich arterielles und venöses Blut im Mittel nur um 0,02 p_H unterscheiden.[1])

Nachdem so die Lehre von der Pufferung des Organismus und der Konstanz seiner h aufs beste begründet erschien, mußten in den letzten Jahren doch manche Einschränkungen gemacht werden. Schon 1922 hatte Spiro[2]) in einem anschaulichen Versuchsmodell die Möglichkeit bewiesen, daß die h zweier koexistierender flüssiger Phasen verschieden sein kann in Abhängigkeit von dem Wassergehalt bzw. dem Verhältnis $\frac{\text{Dispergens}}{\text{Dispersum}}$ der beiden Phasen. Damit war zugleich gezeigt, daß auch innerhalb einer einzelnen Zelle je nach dem Quellungsgrad an einzelnen Stellen verschiedene h möglich sind. Dies wurde auch bald nachgewiesen. Insbesondere hat sich M. Schmidtmann[3]) in eingehender Weise experimentell mit dieser Frage beschäftigt. Auf kolorimetrischem Wege hat sie mikroskopisch eine Reihe von p_H-Bestimmungen in Geweben, Gewebeteilen, Zellen und Zellteilen ausgeführt, deren Einzelheiten hier nicht interessieren, wohl aber die Tatsache, daß sie deutliche, oft recht erhebliche Aziditätsunterschiede feststellen konnte, z. B. zwischen Zellplasma und Zellkern, Fasern und Gewebsflüssigkeit, den einzelnen Zellschichten usw. Auch Tschopp hat im hiesigen Institut ganz erstaunlich große Unterschiede der h zwischen Eiklar und Eigelb im Hühnerei gefunden. Schon früher haben Schade, Neukirch und Halpert[4]) aus klinischen Gesichtspunkten heraus den Unterschied der Azidität von Gewebsaft und Blut betont und die stark sauren Werte von Abszeßeiter (p_H bis 5,96) festgestellt. Ganz neuerdings haben Sauerbruch und Herrmannsdorfer[5]) die Möglichkeit einer Erschöpfung der Pufferreserve gezeigt und damit die Möglichkeit der Erzeugung lokaler Azidosen in interessanter Weise zu therapeutischen Zwecken benutzt. Denken wir nun noch an die längst

---

[1]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **78**, 131 (1917); ferner Holló u. Weiß, Biochem. Zeitschr. **145**, 10 (1924).

[2]) Klin. Wochenschr. **1**, 1199 (1922).

[3]) Zeitschr. f. ges. exper. Medizin **45**, 714 (1925).

[4]) Zeitschr. f. ges. exper. Medizin **24**, 11 (1921).

[5]) Münchener med. Wochenschr. (1926), 47.

bekannten Unterschiede der Reaktion im Verdauungsrohr (Speichel schwach sauer bis neutral, Magen stark sauer, Dünndarm schwächer sauer, Dickdarm alkalisch), so ergibt sich aus alledem, daß man nicht mehr von einer bestimmten h des Organismus sprechen kann. Von sehr stark sauren Werten [p_H 0,8—0,97 des Magensaftes][1]) bis zu stark alkalischen Werten [p_H 8,2—8,4 des Darmsekretes][2]) finden sich alle Übergänge. Dies erscheint auch erforderlich, weil die einzelnen fermentativen Prozesse ja ganz individuelle, von der h abhängige Optima haben. Ja, man wird sogar annehmen müssen, daß im Blute örtlich verschiedene h auftreten können, und was wir messen, ist nur die Resultante aus diesen vielen Einzelwerten. Wenn sich irgendwo im Organismus ein chemischer Prozeß abspielt, so muß zunächst mindestens diejenige h hergestellt werden, die nötig ist, um ihn einzuleiten: es muß also die Möglichkeit der willkürlichen Verschiebung der h gegeben sein; dann können aber als Folge dieses Prozesses Produkte auftreten, die das Säuren-Basen-Gleichgewicht verschieben könnten; es muß also weiterhin die Möglichkeit vorhanden sein, diese Verschiebung abzupuffern.

Diese elastische Anpassungsfähigkeit des Organismus kann annähernd gemessen werden durch die Pufferungskapazität seiner verschiedenen Flüssigkeiten.

IV.

Als Modell der Pufferungskapazität untersuchten wir Serum. Vom Blut ist oben gezeigt, daß es seine h mit außerordentlicher Konstanz beibehält; dasjenige was sich ändert, ist ja gerade die Pufferungskapazität. Zudem sind die Untersuchungen von Blut heute mit derartigen Schwierigkeiten und Fehlerquellen behaftet, daß die Werte für unsere Zwecke zu unsicher werden.

Die folgende Tabelle gibt das Ergebnis einer Untersuchung von Pferdeserum wieder, das die Kurve 1 (Fig. 1) graphisch darstellt.

Zur Gewinnung dieser und der meisten folgenden Werte ist noch einiges zu bemerken. Es wurde in Reihenversuchen so vorgegangen, daß jeweils, wie die Tabelle zeigt, gleiche Volumina Untersuchungsflüssigkeit und Säure bzw. Lauge verschiedener Konzentration gemischt wurden. Man muß also wohl beachten, daß alle untersuchten biologischen Flüssigkeiten auf das doppelte Volumen verdünnt sind. Natürlich wird dadurch die Pufferungskapazität herabgesetzt. Experimentell läßt sich eine Verdünnung nicht umgehen; ihren Einfluß rechnerisch zu verfolgen, scheint noch nicht möglich. Da aber immer die gleiche Verdünnung angewandt wurde, ergeben sich vergleichbare Werte

[1]) Rosemann in Pflügers Arch. **169**, 188 (1917).

[2]) Auerbach u. Pick in Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt **43**, 155 (1913).

und schließlich dürfte die Verringerung der Pufferungskapazität nach den Ausführungen im theoretischen Teil nur einen kleinen Bruchteil bedeuten, der wohl innerhalb der natürlichen Schwankungsbreite der Werte an sich liegt. Die angegebenen Werte der Konzentration an Säure bzw. Lauge beziehen sich immer auf das Gesamtvolumen der Gemische.

Tabelle 1.

	Konzentration in n/1000 HCl	P_H
1. 5 ccm Pferdeserum + 5 ccm Wasser	—	7,57
2. 5 „ „ + 2,5 „ n/100 HCl + 2,5 ccm Wasser	2,5	7,16
3. 5 „ „ + 5 „ n/100 „	5	6,83
4. 5 „ „ + 1 „ n/10 „ + 4 „ „	10	6,28
5. 5 „ „ + 2 „ n/10 „ + 3 „ „	20	5,27
6. 5 „ „ + 3 „ n/10 „ + 2 „ „	30	4,33
7. 5 „ „ + 4 „ n/10 „ + 1 „ „	40	3,73
8. 5 „ „ + 5 „ n/10 „	50	3,23
9. 5 „ „ + 0,6 „ n/1 „ + 4,4 „ „	60	2,57
10. 5 „ „ + 0,7 „ n/1 „ + 4,3 „ „	70	2,13
11. 5 „ „ + 0,8 „ n/1 „ + 4,2 „ „	80	1,84
12. 5 „ „ + 0,9 „ n/1 „ + 4,1 „ „	90	1,70
13. 5 „ „ + 1 „ n/1 „ + 4 „ „	100	1,62

Die Werte sind mit der Chinhydron-Doppelelektrode gegenüber Standardazetat ($p_H = 4{,}62$) als Bezugselektrode gewonnen. $T = 20°$.

Es zeigt sich das teleologisch besonders interessante Ergebnis — wie übrigens bei den meisten biologischen Flüssigkeiten —, daß die Pufferung, d. h. die Resistenz gegenüber p_H-Verschiebungen um so größer wird, je weiter man sich vom Neutralpunkt entfernt. An sich gehört dieses Serum zu den „stark gepufferten Flüssigkeiten". Schon frühere Untersuchungen[1]) haben ja gezeigt, daß Serum gerade zwischen p_H 2 und p_H 5 besonders stark Puffereigenschaften besitzt.

Einen ganz anderen Typus zeigt ein dialysiertes Pferdeserum (anderer Herkunft) in Tabelle 2. Es war 12 Tage lang im Pergamentschlauch zunächst gegen Leitungswasser, dann gegen destilliertes Wasser dialysiert worden und wurde dann so lange unter Toluol im Eisschrank aufbewahrt, bis keine Euglobuline mehr ausfielen. Diese wurden durch Zentrifugieren und Filtrieren entfernt. Das Serum konnte als praktisch frei von Salzen und Euglobulinen bezeichnet werden; die Träger der Pufferung sind also nur die Pseudoglobuline und Albumine in normaler Konzentration (die Verdünnung durch die Dialyse war unerheblich).

[1]) Mond u. Netter, Pflügers Arch. **207**, 515 (1925).

Tabelle 2.

	Konzentration in n 1000 H C	p_H	Trübung
1. 10 ccm Serum	—	6,90	
2. 5 „ „ + 5 ccm Wasser	—	6,81	
3. 5 „ „ + 2,5 ccm n/100 HCl + 2,5 ccm Wasser	2,5	5,44	+
4. 5 „ „ + 5 „ n/100 „	5	4,53	+
5. 5 „ „ + 0,75 „ n/10 „ + 4,25 „ „	7,5	3,76	
6. 5 „ „ + 1,0 „ n/10 „ + 4,0 „ „	10	3,42	
7. 5 „ „ + 1,5 „ n/10 „ + 3,5 „ „	15	2.89	
8. 5 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 3,0 „ „	20	2,52	
9. 5 „ „ + 2,5 „ n/10 „ + 2,5 „ „	25	2,27	
10. 5 „ „ + 3,0 „ n/10 „ + 2,0 „ „	30	2,12	
11. 5 „ „ + 3,5 „ n/10 „ + 1,5 „ „	35	2,00	
12. 5 „ „ + 4,0 „ n/10 „ + 1,0 „ „	40	1,91	
13. 5 „ „ + 4,5 „ n/10 „ + 0,5 „ „	45	1,85	
14. 5 „ „ + 5 „ n/10 „	50	1,79	
15. 5 „ „ + 0,6 „ n/1 „ + 4,4 „ „	60	1,72	
16. 5 „ „ + 0,7 „ n/1 „ + 4,3 „ „	70	1,66	
17. 5 „ „ + 0,8 „ n/1 „ + 4,2 „ „	80	1,65	
18. 5 „ „ + 0,9 „ n/1 „ + 4,1 „ „	90	1,64	
19. 5 „ „ + 1 „ n/1 „ + 4 „ „	100	1,63	
20. 5 „ „ + 2 „ n/1 „ + 3 „ „	200	1,49	+
21. 5 „ „ + 3 „ n/1 „ + 2 „ „	300	1.37	+
22. 5 „ „ + 4 „ n/1 „ + 1 „ „	400	1,31	++
23. 5 „ „ + 5 „ n/1 „	500	1,25	+++

$T = 21{,}5^0$. (Chinhydron-Doppelelektrode; Standardazetat.)

Wir finden einen sehr erheblichen Rückgang der Pufferung durch die Dialyse; es resultiert — vor allem durch den Verlust der Euglobuline, wie analoge Versuche bei Milch ergaben (siehe später!) — eine schwach gepufferte Flüssigkeit, die erst in extrem saurem Milieu ($p_H < 1{,}7$) die gleichen Pufferwerte erreicht, wie das normale Pferdeserum (vgl. auch die Kurve 2 in Fig. 1). Auf die verhältnismäßig stark saure Ausgangsreaktion dürfte kein allzu großes Gewicht zu legen sein, da sie bei der schwachen Pufferung gerade in diesem Gebiet und der wochenlangen Vorbehandlung wohl auf sekundäre Gründe, vielleicht einfach starke Kohlensäurebindung zurückzuführen ist.

Im Anschluß an diese Untersuchungen versuchten wir eine spezielle Frage ihrer Lösung entgegenzuführen. Es ist bekannt, daß in verdünnten Seren durch Einleiten von Kohlendioxyd die Euglobuline ausgefällt werden können; gibt man nun Harnstoff dazu, so lösen sie sich wieder. Eine Erklärung dieser Erscheinung schien prinzipiell auf zwei Wegen möglich: entweder erhöht Harnstoff die Säurepufferung des Serums, oder er verändert so den Dispersitätsgrad der Eiweißkörper, daß sie in „Lösung" gehalten werden können. Wir untersuchten daher den Einfluß von Harnstoff auf die Pufferungskurve. In dem gleichen Pferde-

serum, das zu Tabelle 1 benutzt wurde, wurden 20 g Harnstoff in 80 g Serum gelöst. Das Ergebnis der Titration zeigen Tabelle 3 und Kurve 3, Fig. 1.

Tabelle 3.

		Konzentration in n/1000 HCl	p_H
1.	5 ccm Harnstoff-Serum + 5 ccm Wasser	—	7,80
2.	5 „ „ + 2,5 ccm n/100 HCl + 2,5 ccm Wasser	2,5	7,28
3.	5 „ „ + 5 „ n/100 „	5	6,80
4.	5 „ „ + 1 „ n/10 „ + 4 „ „	10	6,22
5.	5 „ „ + 2 „ n/10 „ + 3 „ „	20	5,18
6.	5 „ „ + 3 „ n/10 „ + 2 „ „	30	4,31
7.	5 „ „ + 4 „ n/10 „ + 1 „ „	40	3,75
8.	5 „ „ + 5 „ n/10 „	50	3,32
9.	5 „ „ + 0,6 „ n/1 „ + 4,4 „ „	60	2,66
10.	5 „ „ + 0,7 „ n/1 „ + 4,3 „ „	70	2,36
11.	5 „ „ + 0,8 „ n/1 „ + 4,2 „ „	80	2,18
12.	5 „ „ + 0,9 „ n/1 „ + 4,1 „ „	90	2,07
13.	5 „ „ + 1 „ n/1 „ + 4 „ „	100	1,95

$T = 18^0$.

Es ergibt sich im Vergleich mit Tabelle 1 zunächst bei schwachen Aziditätsgraden eine verschwindend kleine Verschiebung nach der alkalischen Seite, die sich wohl durch Spuren von Ammoniak, die sich im Harnstoff befanden, oder durch die schwache Basizität des Harnstoffes selbst zwanglos erklären. Dann verlaufen beide Kurven innerhalb der Fehlergrenzen streng parallel, um schließlich von etwa p_H 2,5 ab immer stärker zu divergieren und zwar in dem Sinne, daß durch den Harnstoffzusatz die Pufferung vergrößert wird.

Das Kurvenbild steht in schönster Übereinstimmung mit der Theorie: nach Koppel-Spiro liegt das Pufferungsmaximum einer Säure bei einer h, die numerisch gleich dem Werte ihrer Dissoziationskonstante ist[1]); analoges gilt natürlich auch für Basen, nur ist hier oh zu setzen. Die Dissoziationskonstante von Harnstoff wird zu $1{,}5 \cdot 10^{-14}$ bei 25^0 angegeben[2]), das Pufferungsmaximum würde also etwa bei $p_H = 0{,}1$ liegen. Da aber dieses Gebiet weit unterhalb dem liegt, was man durch Einleiten von Kohlendioxyd in ungepufferte Systeme — geschweige denn in so stark gepufferte wie Serum — erreichen kann, so ergibt sich im Sinne der oben diskutierten beiden Möglichkeiten, daß dieser Einfluß des Harnstoffes auf die Globuline durch eine Dispersitätsveränderung und nicht durch eine Vergrößerung der Pufferung zu deuten ist. Damit erfahren auch ältere Arbeiten von Spiro[3]) über die Hemmung bzw.

[1]) a. a. O.
[2]) Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration (2. Aufl.), 34.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 182 (1900).

Verhinderung der Hitzekoagulation von Eiweißlösungen durch Harnstoff eine neue Beleuchtung. Das Phänomen ist aber in die Reihe der kolloidchemischen Probleme gerückt; da ein weiteres Verfolgen dieser Frage nicht in den Rahmen dieser Arbeit passen würde, konnten wir uns mit diesem Ergebnis bescheiden.

Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Professor Labhardt, Leiter des Frauenspitals, hier — dem auch an dieser Stelle herzlich gedankt sei —, konnten wir auch normales menschliches Schwangernserum und eklamptisches Serum vergleichenden Untersuchungen unterwerfen. Es ist hier nicht der Ort, auf die vielen, zum Teil sich stark widersprechenden Theorien der Eklampsie einzugehen. Es erscheint überhaupt fraglich, ob man den Symptomenkomplex jemals auf eine einzige Ursache wird zurückführen können außer der sehr allgemein gefaßten, daß er aufzufassen ist „als eine fehlerhafte Reaktion des mütterlichen Organismus auf die vom Ei an ihn gerichteten Ansprüche“[1]) (Freund). Man wird zunächst versuchen müssen, die Symptome möglichst scharf herauszuarbeiten. Am einfachsten kann man wohl den Stand unseres heutigen Wissens bezüglich des Blutes auf die Formel bringen, daß bei normaler Schwangerschaft eine kompensierte Azidosis[2])[3])[4]) besteht, d. h. eine Verminderung von Zähler und Nenner des Bruches $\frac{\text{Säuren}}{\text{Basen}} = k$, so daß das p_H des Blutes bei verringerter Pufferkapazität konstant bleibt, während die Eklampsie eine schwere unkompensierte Azidosis bedeutet[3])[5]). Das konnte auch in einer Arbeit aus dem hiesigen Institut bestätigt werden[6]) durch Messung der Alkalireserve nach van Slyke. Wenn diese Erfahrungen richtig sind, so mußten auch unsere Messungen der Pufferkapazität Unterschiede zeigen. Wir konnten zwei verschiedene Eklampsiesera jeweils doppelt untersuchen; die Werte liegen innerhalb der Fehlergrenzen so nahe beieinander, daß wir uns hier mit je einer Tabelle von jedem untersuchten Serum begnügen können.

$T = 17^0$. Werte aus Reihenversuchen mit Chinhydron und Standardazetat.

---

[1]) Zitiert nach Oppenheimers Handb. d. Biochem. (2. Aufl.), VII, 130.

[2]) Vgl. die Zusammenstellung in Oppenheimers Handb. d. Biochem. (2. Aufl.), VII, 122.

[3]) Hasselbalch u. Gammeltoft in Biochem. Zeitschr. **68**, 206 (1915).

[4]) Bockelmann u. Rother, Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin **33**, 161 (1923).

[5]) Bockelmann u. Rother, Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin **40**, 12 (1924).

[6]) Wieser in Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie **88**, 1 (1924).

Tabelle 4.

										Konzentration in n/1000	P_H
1.	5 ccm	Eklampsie-Serum	+	5 ccm	n/100	NaOH				5	8,95
2.	5 „	„	„	+ 2,5 „	n/100	„	+ 2,5 ccm	Wasser		2,5	8,56
3.	5 „	„	„	+			5 „	„		—	7,90
4.	5 „	„	„	+ 2,5 „	n/100	HC	+ 2,5 „	„		2,5	7,17
5.	5 „	„	„	+ 5 „	n/100	„				5	6,59
6.	5 „	„	„	+ 0,75 „	n/10	„	+ 4,25 „	„		7,5	6,38
7.	5 „	„	„	+ 1,0 „	n/10	„	+ 4,0 „	„		10	5,84
8.	5 „	„	„	+ 1,5 „	n/10	„	+ 3,5 „	„		15	5,00
9.	5 „	„	„	+ 2,0 „	n/10	„	+ 3,0 „	„		20	4,46
10.	5 „	„	„	+ 3,0 „	n/10	„	+ 2,0 „	„		30	3,85
11.	5 „	„	„	+ 4,0 „	n/10	„	+ 1,0 „	„		40	3,31
12.	5 „	„	„	+ 5,0 „	n/10	„				50	2,79
13.	5 „	„	„	+ 0,6 „	n/1	„	+ 4,4 „	„		60	2,21
14.	5 „	„	„	+ 0,7 „	n/1	„	+ 4,3 „	„		70	2,00
15.	5 „	„	„	+ 0,8 „	n/1	„	+ 4,2 „	„		80	1,85
16.	5 „	„	„	+ 0,9 „	n/1	„	+ 4,1 „	„		90	1,78
17.	5 „	„	„	+ 1,0 „	n/1	„	+ 4,0 „	„		10^0	1,72

Von dem gleichen Serum bestimmten wir das Kohlensäurebindungsvermögen nach van Slyke[1]). Wir fanden im Mittel von drei Bestimmungen 26,2 ccm CO_2, auf 0^0 und 760 mm Hg reduziert, die als Bikarbonat von 100 ccm Serum gebunden sind, also starke — unkompensierte — Azidosis in bester Übereinstimmung mit den Werten von Wieser (29,0 und 26,0)[2]).

Die Werte der Tabelle 5 im sauren Gebiet (Nr. 1—13) sind durch fortlaufende Titration in einem Becherglas mit Chinhydron gewonnen worden gegenüber Standardazetat als Bezugselektrode. Da nach Kolthoff[3]) der „Eiweißfehler" des Chinhydrons, der nach eigenen Versuchen an sich mit der Dauer der Einwirkung wächst, um so kleiner wird, je saurer die Untersuchungsflüssigkeit ist, so glaubten wir, diese Fehlerquelle vernachlässigen zu dürfen. Bei der alkalischen Titration (Nr. 14—25) konnten wir unbedenklich zur Methode des „strömenden Wasserstoffs" greifen, weil schon die Ausgangswerte so stark alkalisch waren, daß eine merkliche Beeinflussung der p_H durch Verjagen von Kohlendioxyd nicht zu befürchten war. Nach dem von Henderson-Spiro gegebenen Schema[4]) sind ja bei p_H 8 nur noch etwa 3 Proz. der vorhandenen Kohlensäure in Form von Säure da und der ganze Rest ist als Bikarbonat gebunden.

Dadurch, daß wir immer das gleiche Volumen, das wir an Titrationsflüssigkeit zusetzten, auch an Serum zugaben, erreichten wir, daß ein durch die steigende Verdünnung bedingter Fehler ausgeschaltet wurde, wir also immer mit einem aufs Doppelte verdünnten Serum arbeiteten und trotzdem für die ganze Untersuchungsbreite mit 10 ccm Flüssigkeit auskamen.

[1]) Methodik nach Mandel-Steudel, Minimetrische Methoden der Blutuntersuchung.

[2]) Wieser in Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie **88**, 1 (1924).

[3]) a. a. O.

[4]) Biochem. Zeitschr. **15**, 105 (1908).

Tabelle 5.

															Konzentration in n/1000	Eklampsie-Serum p_H	Normales Schwangern-Serum p_H
1.	2	ccm	Serum	+ 2	ccm	Wasser									—	7.97	8,09
2.	2,2	„	„	+ 2	„	„	+ 0,2	ccm	n/10	HCl					4,5	7.20	7,12
3.	2,4	„	„	+ 2	„	„	+ 0,4	„	n/10	„					8,3	6.17	6,50
4.	3,0	„	„	+ 2	„	„	+ 1,0	„	n/10	„					16,7	5.09	5,52
5.	4,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„					25,0	4 33	4,65
6.	4,1	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,1	ccm	n/1	HCl	36,6	3 69	4,01
7.	4,2	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,2	„	n/1	„	47,6	3,17	3,36
8.	4 3	„	„	+ 2	„	„	+ 2 0	„	n/10	„	+ 0,3	„	n/1	„	58,2	2 53	2.82
9.	4,4	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,4	„	n/1	„	68,2	2 13	2,29
10.	4.5	„	„	+ 2	„	„	+ 2 0	„	n/10	„	+ 0,5	„	n/1	„	77.8	1.89	1,96
11.	4,6	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,6	„	n/1	„	87,0	1,75	1,78
12.	4,7	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0 7	„	n/1	„	95,7	1,63	1,66
13.	4 8	„	„	+ 2	„	„	+ 2.0	„	n/10	„	+ 0,8	„	n/1	„	104,2	1 55	1,56
14.	2,2	„	„	+ 2	„	„	+ 0,2	„	n/10	NaOH					4,5	8.79	8,64
15.	2,4	„	„	+ 2	„	„	+ 0,4	„	n/10	„					8,3	9 32	9,13
16.	3,0	„	„	+ 2	„	„	+ 1,0	„	n/10	„					16,7	9.99	9,85
17.	4,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„					25,0	10 56	10,37
18.	4,1	„	„	+ 2	„	„	+ 2 0	„	n/10	„	+ 0,1	„	n/1	NaOH	36,6	11 15	11,02
19.	4 2	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,2	„	n/1	„	47,6	11 48	11.37
20	4,3	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,3	„	n/1	„	58,2	11.69	11,57
21.	4,4	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0.4	„	n/1	„	68,2	11.84	11,62
22	4 5	„	„	+ 2	„	„	+ 2 0	„	n/10	„	+ 0 5	„	n/1	„	77,8	11.95	11,72
23.	4,6	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0.6	„	n/1	„	87,0	12 02	11,86
24.	4,7	„	„	+ 2	„	„	+ 2.0	„	n/10	„	+ 0 7	„	n/1	„	95,7	12 09	11,95
25.	4 8	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0 8	„	n/1	„	104,2	12 16	12.03

T = 19°.

Das Resultat der Untersuchung ist eine über das ganze Gebiet recht deutliche schwächere Pufferung des eklamptischen Serums gegenüber dem normalen (vgl. Fig. 1, Kurven 4 und 5!). Damit erklären sich leicht die größere Reaktionsbreite des Eklampsieserums und die azidotischen Symptome.

Es dürfte überhaupt am Platze sein, den vieldeutigen und nach unseren heutigen Anschauungen oft geradezu unrichtigen Begriff der Azidosis durch den genaueren „Verminderung der Pufferungskapazität" zu ersetzen.[1])

Die stark alkalischen Ausgangswerte der Titration erfordern noch eine Erklärung. Wenn die h an sich schon durch anscheinend unwichtige Einzelheiten der Vorbehandlung beeinflußt werden kann[2]), so kommt dazu, daß wir hier an den Grenzen unserer beiden Methoden stehen, wo ihre Fehler verhältnismäßig groß sind: Chinhydron und strömender Wasserstoff sind hier nicht ganz zuverlässig, wie wir oben sahen. Die Methode der Wahl müßte „die stehende Wasserstoffblase"[3]) sein, deren Anwendung sich aber für uns verbot, weil sie zuviel Material erfordert und ihrerseits auch wieder oft versagt. Wir möchten also auf die Ausgangswerte kein allzu großes Gewicht legen, etwas anderes erscheint uns wichtiger: ceteris paribus muß ein stark gepuffertes Serum alkalischere Werte ergeben als ein schwach gepuffertes. Wenn wir nämlich annehmen, daß in dem Bruch $\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$ bei starker Pufferung Zähler und Nenner groß sind, bei schwacher beide klein, so wird, wenn beide Sera ihre Kohlensäure an die Luft abgegeben haben, im ersten Falle mehr Bikarbonat zurückbleiben als im zweiten und damit wird der p_H-Wert größer. Die gefundenen Werte bestätigen diese Erwartung (vgl. Tabelle 5, Zeile 1!).

Ähnlich wie bei der Eklampsie gestaltet sich das rachitische Blutbild. Die Forschung sieht in der Rachitis eine Stoffwechselstörung bzw. -verlangsamung, kenntlich, wie neuere Untersuchungen zeigten, durch die Verminderung des wichtigsten zelloxydationsfördernden Katalysators, des Phosphations. Während der normale wachsende Organismus ziemlich streng seinen anorganischen Phosphatspiegel bei 5 mg in 100 ccm Serum aufrechterhält, haben alle Forscher bei Rachitis eine deutliche Hypophosphatämie festgestellt (im Mittel etwa 3 mg

[1]) Es liegen ja auch die oben angeführten Werte, die Michaelis für „azidotisches" Blut fand, zu beiden Seiten der normalen Schwankungsbreite des Blutes, d. h. bei klinischer „Azidosis" wurde u. U. experimentell im Blute eine „Alkalosis" festgestellt (p_H 7,66 statt normal 7,20—7,40).

[2]) Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe (6. Aufl. 1926), 356.

[3]) Michaelis, Praktikum der physikalischen Chemie.

Proz.). „Die Gewebsatmung, mithin der Gesamtstoffwechsel, gehen zurück und wir erhalten eine azidotische Stoffwechselrichtung. Anderseits verstärkt die Azidose die Phosphatverluste des Organismus" — weil er die Azidose durch Ausscheidung saurer Einheiten im Harn zu überwinden sucht —, „so daß dadurch ein ‚circulus vitiosus' entstehen kann"[1].)

Nachgewiesen wurde bisher bei florider Rachitis erniedrigte Alkalireserve im Blut und erhöhte Säureausscheidung im Harn[2]), die bei fortschreitender Heilung zur Norm zurückkehrt. Wir suchten an Seren, die wir der Freundlichkeit des Herrn Dr. Hottinger, Assistenzarzt am hiesigen Kinderspital, verdanken, den Einfluß der Rachitis auf die Pufferungskapazität des Blutserums zu studieren.

Serum 1 der Tabelle 6 ist ein Mischserum von fünf Frühgeburten, vier davon mit beginnender Rachitis

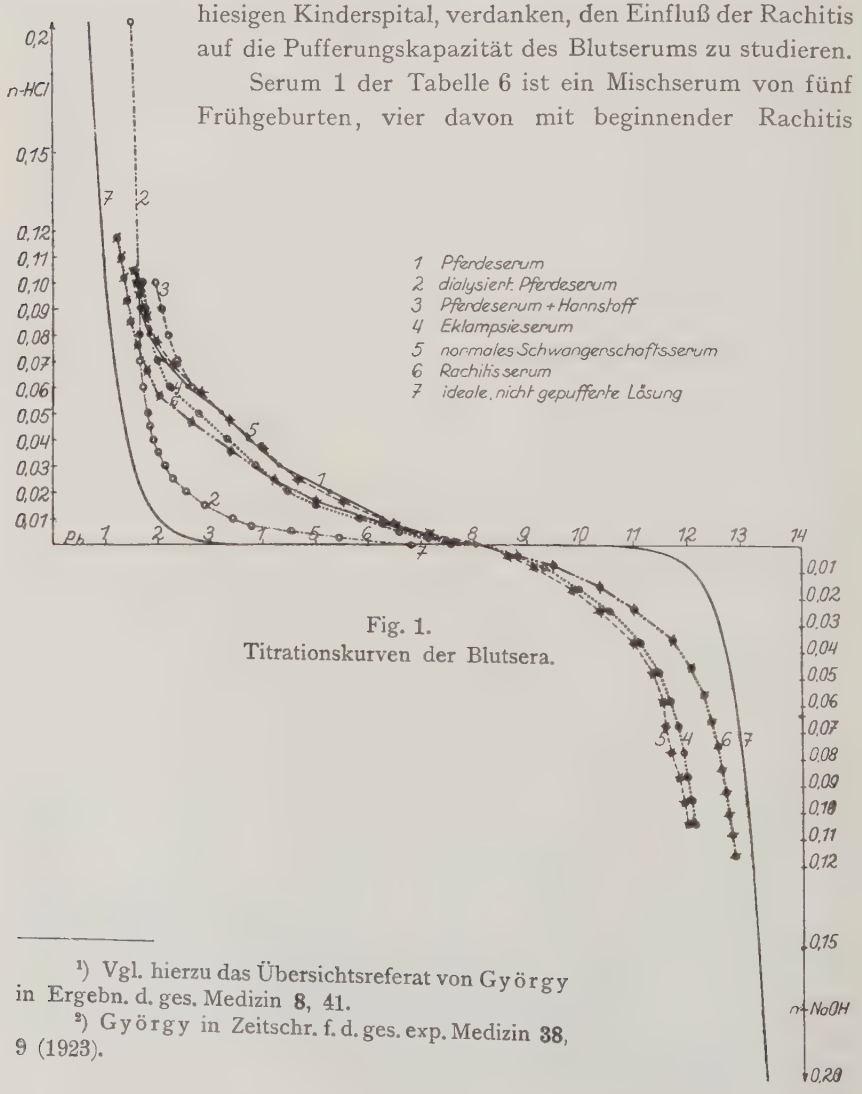


Fig. 1.
Titrationskurven der Blutsera.

[1]) Vgl. hierzu das Übersichtsreferat von György in Ergebn. d. ges. Medizin **8**, 41.

[2]) György in Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin **38**, 9 (1923).

Tabelle 6.

	Konzentration in n/1000[1])	p_H1	p_H2	p_H3	p_H4	p_H5
1. 2 ccm Serum	—	8,07	8,13	8,11	8,10	8,12
2. 2 „ „ + 2 ccm Wasser	—	8,06	8,14	8,11	8,09	8,14
3. 2,2 „ „ + 2 „ „ + 0,2 ccm ca. n/10 HCl	4,4	6,97	7,13	7,30	7,15	7,27
4. 2,4 „ „ + 2 „ „ + 0,4 „ „ n/10 „	8,1	6,31	6,74	6,71	6,43	6,58
5. 3,0 „ „ + 2 „ „ + 1,0 „ „ n/10 „	16,3	5,02	5,38	5,64	5,14	5,32
6. 4,0 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „	24,4	4 21	4,71	4,78	4,40	4,49
7. 4,1 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,1 ccm ca. n/1 HCl	35,7	3,41	3,83	4,08	3,78	3,85
8. 4,2 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,2 „ „ n/1 „	46,5	2,63	3,07	3,36	3,10	3,29
9. 4,3 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,3 „ „ n/1 „	56,8	2,03	2,42	2,72	2,41	2,58
10. 4,4 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,4 „ „ n/1 „	66,6	1,77	1,94	—	1,96	2,07
11. 4,5 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,5 „ „ n/1 „	76,0	1,58	1,71	—	1.71	1,81
12. 4,6 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,6 „ „ n/1 „	85,0	1,49	1,52	—	1,63	1,67
13. 4,7 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,7 „ „ n/1 „	93,5	1,42	1,44	—	1,51	1,57
14. 4 8 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,8 „ „ n/1 „	101,7	1,36	1,37	—	1.45	1,50
15. 4,9 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0.9 „ „ n/1 „	109,6	1,30	1,31	—	—	—
16. 5,0 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 1,0 „ „ n/1 „	117,1	1,23	1,25	—	—	—
17. 2,2 „ „ + 2 „ „ + 0,2 „ „ n/10 NaOH	4,3	8,85	9,10	8,81	9,43	9,33
18. 2,4 „ „ + 2 „ „ + 0,4 „ „ n/10 „	8,0	9,50	9,52	9,42	9,88	9,78
19. 3,0 „ „ + 2 „ „ + 1,0 „ „ n/10 „	16,1	10,38	10,23	10,02	10,58	10,48
20. 4.0 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „	24.1	11,02	10,74	10.55	11,14	11,05
21. 4,1 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,1 ccm ca. n/1 NaOH	35,3	11,74	11,41	11,24	—	—
22. 4.2 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,2 „ „ n/1 „	45,9	12,08	—	11,69	—	—
23. 4.3 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,3 „ „ n/1 „	56,2	12,32	—	11,96	—	—
24 4.4 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,4 „ „ n/1 „	65,8	12,47	—	12,20	—	—
25. 4,5 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,5 „ „ n/1 „	75,1	12,59	—	12,37	—	—
26. 4,6 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0 6 „ „ n/1 „	84,0	12,66	—	12,49	—	—
27. 4,7 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,7 „ „ n/1 „	92,3	12,74	—	12,59	—	—
28 4,8 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,8 „ „ n/1 „	100,6	12,80	—	12,66	—	—
29. 4,9 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 0,9 „ „ n/1 „	108,3	12,84	—	12.72	—	—
30 5,0 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ „ n/10 „ + 1,0 „ „ n/1 „	115,7	12,90	—	12,78	—	—

$T_1 = 19^0$; $T_2 = 20^0$; $T_3 = 19^0$; T_4 und T_5: im sauren Gebiet $= 21^0$, im alkalischen $= 20{,}5^0$.

[1]) Da bei diesen Untersuchungen Säuren und Basen benutzt wurden, die nicht genau normal waren, sind die Konzentrationen berechnet auf Grund der „Faktoren". Die Werte der alkalischen Titration sind in der offenen Wasserstoffelektrode mit strömen-

leichten bis schwersten Grades — Alter 1—3 Monate; sämtliche unter 2500 g;

Serum 2 stammt von einem drei Monate alten Kind mit Rachitis in Ausheilung; Gewicht etwa 4000 g;

Serum 3 von einem normalen, vier Monate alten Kind von 4700 g;

Serum 4: drei Monate alt, 4200 g, deutlich floride Rachitis;

Serum 5: drei Monate alt, 4600 g, ohne Rachitis.

Es ergibt sich bei Vergleichung der Sera 1—3 mit großer Deutlichkeit ein Anstieg der Pufferung von 1 über 2 zu 3; Sera 4 und 5 zeigen keine so deutlichen Ausschläge: diese beiden konnten erst mehrere Tage nach der Blutentnahme untersucht werden und waren deutlich hämolysiert. Immerhin ergibt sich auch hier eine gleichsinnige Verschiebung.

Wenn es gestattet ist, diese verhältnismäßig wenigen Fälle zu verallgemeinern, so dürfen wir sagen, daß es damit gelungen ist, auf direktem Wege den Rückgang der Serumpufferung bei der Rachitis nachzuweisen, die man bisher auf Umwegen aus theoretischen Erwägungen, Harnuntersuchungen und Bestimmungen des Kohlensäurebindungsvermögens im Blute geschlossen hat. Besonders bemerkenswert scheint es zu sein, daß das Serum bei der Ausheilung sich so schön in den Zusammenhang einfügt, vielleicht ergibt sich daraus, wenn mehr Material vorliegt, ein Weg, die fortschreitende Heilung messend zu verfolgen.

In Fig. 2 sind die Pufferungskapazitäten der wichtigsten unter-

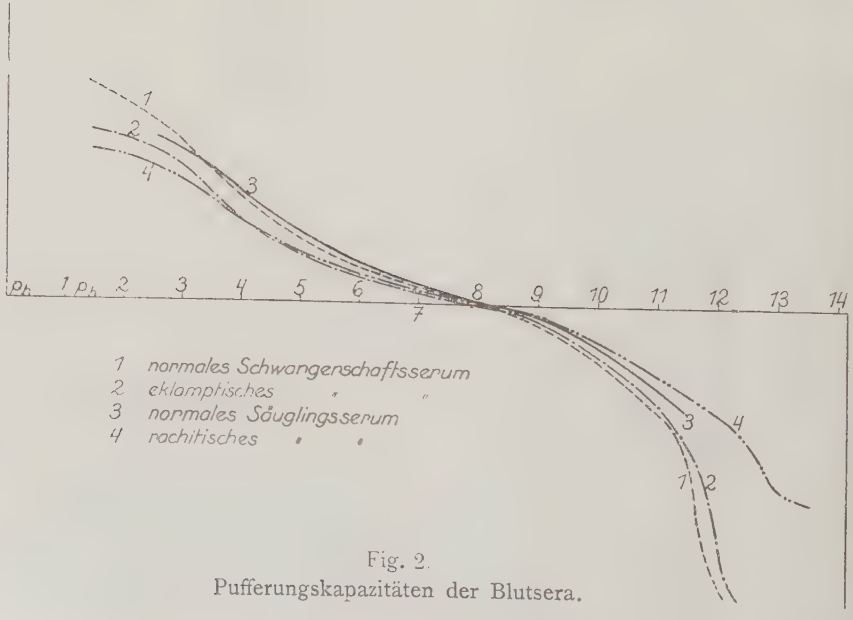
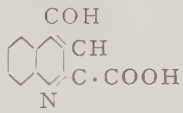


Fig. 2.
Pufferungskapazitäten der Blutsera.

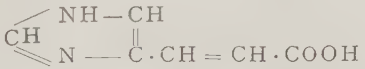
suchten Sera nach der Formel von Leuthardt dargestellt. Die Unterschiede treten hier noch deutlicher hervor, als in Fig. 1. Eine ganz besonders geringe Pufferungskapazität zeigt das Rachitikerserum (Tabelle 6, p_H 1); dagegen normales Säuglings- (Tabelle 6, p_H 3) und normales Schwangerschaftsserum (Tabelle 5, Spalte 2) zeigen fast die gleichen, größten Werte. Gegenüber dem normalen ist das eklamptische Serum (Tabelle 5, Spalte 1 bzw. Tabelle 4) erheblich schwächer gepuffert, was besonders im sauren Teil sehr deutlich ist.

V.

Die physiologisch-chemische Forschung der letzten Jahrzehnte hat durch großes Material uns einen Einblick in die Frage gestattet, wie bei den verschiedenen Organismen die verschiedenen Nährstoffe im Laufe der Verdauung aufgespalten (und zum Teil auch wieder synthetisiert) werden zu verschiedenen Endprodukten des Stoffwechsels. Abgesehen von den klassischen Fällen der Hippursäure, die schon früher im Harn von Pferden und anderen Pflanzenfressern gefunden wurde und im Harne des Menschen fehlt, und der Harnsäure, die bei Vögeln die Stelle des Harnstoffes des Menschen vertritt, sind auch sonst viele Unterschiede festgestellt worden. So wird der Hundeharn im Gegensatz zum Menschenharn charakterisiert durch Ammoniak, die Kynurensäure



die aus dem l-Tryptophan entsteht, und die Urocaninsäure



aus dem Histidin. Während beim Menschen der Quotient $\frac{\text{Harnsäure-N}}{\text{Gesamt-N}}$ 1 : 100 beträgt, erreicht beim Hund das Verhältnis $\frac{\text{Allantoin-N}}{\text{Gesamt-N}}$ den Wert 1 : 10.

Besonders interessant ist aber die willkürliche Beeinflussung des Stoffwechsels durch einseitige Ernährung. Diese Frage ist insbesondere von Wiechowski und seinen Schülern eingehend studiert und zu einer Theorie der Mineralwasserwirkung ausgebaut worden[1]). Ausgangspunkt zu ihren Untersuchungen und denen vieler anderer Forscher war das Studium der Veränderungen, die durch einseitige Hafer- bzw. Grünfutterernährung im Blut- und Harnbild bei Kaninchen verursacht werden.

[1]) Vgl. z. B. Prager med. Wochenschr. **39**, 24 (1914).

Die Analysen haben ergeben, daß im Hafer eine vorwiegend saure und im Grünkohl eine basische Nahrung dem Organismus zugeführt wird. In der Asche des Hafers sind 60 Proz. Anionen und 40 Proz. Kationen, während das Grünfutter nur 40 Proz. Anionen und 60 Proz. Kationen enthält [auf Äquivalente berechnet].[1]) Auch die prozentische Zusammensetzung der Kationen ergibt recht erhebliche Unterschiede, wie folgende Tabelle nach Luithlen[1]) zeigt.

Tabelle 7.

Hafer				Grünfutter			
11,61	Proz.	Äquivalente	Na	13,00	Proz.	Äquivalente	Na
15,58	,,	,,	Ca	41,43	,,	,,	Ca
42,17	,,	,,	Mg	20,09	,,	,,	Mg
30,64	,,	,,	K	25,48	,,	,,	K

Stransky[2]) fand in 100 g gesiebtem Hafer 0,0185 g Purin — N, in 100 g frischen Mohrrüben dagegen nur 0,00178 g Purin — N.

Sehr tiefgreifend sind nun die Unterschiede, die man bei derartig einseitiger Kost in der prozentischen Zusammensetzung bzw. der Bilanz des Organismus fand. Die einzelnen Kationen können sich nach den Untersuchungen von Luithlen im Verhältnis ihrer Äquivalentgewichte vertreten; es kann damit zu einer Veränderung des Kationengleichgewichtes, außerdem aber auch zu einer Änderung der Gesamtbasenbilanz kommen.

Kaninchen sind bei Haferfütterung im Basenäquivalentgleichgewicht (d. h. Zufuhr und Ausscheidung der Kationen halten sich die Wage); sie werden aber reicher an Na und Mg, ärmer an Ca und K. Haferverfütterung mit Salzsäurezufuhr führt zu einem Verlust an Basen, einer Demineralisation des Organismus. Grünfutter ergibt eine positive Basenbilanz (Mineralisation) und zugleich einen Gewinn an Ca, Mg und K neben einem Verlust an Na. Aber diese Tiere gedeihen schlecht und gehen schließlich an einer Störung des Basengleichgewichtes durch zu viel Alkali zugrunde.

Im hiesigen Institut hat Tschopp[3]) bei reiner Haferfütterung einen Anstieg des Cholesterinspiegels im Blut (Plasma und Erytrozythen) um je rund 30 Proz. gegenüber einem nur mit Grünfutter (Gras, Kohl

[1]) Luithlen, Arch. f exp. Path. u. Pharm. **68**, 209 (1912).
[2]) Biochem. Zeitschr. **133**, 434 (1922).
[3]) Diss. Basel 1925.

usw.) gefütterten Kaninchen festgestellt. Im Harn fand Jenny[1]) eine erhebliche Verschiebung des Quotienten K : Ca; beim Grünfuttertier treffen auf 100 Atome K 26,9 Ca, beim Hafertier nur 20,6 Ca. Es erschien nun von Interesse, nachzuprüfen, wie weit gleiche Unterschiede in der Ernährung im Säure-Basenhaushalt sich ausprägen. Bei der mehr sauren Natur des Hafers und der basischen des Grünfutters müßte man eine entsprechende Umstimmung unter Umständen nachweisen können.

Auch praktisch ist die Frage von einiger Wichtigkeit. Wenn wir hier ganz absehen von den diätetisch so wichtigen Problemen der Demineralisation und der Transmineralisation, so haben wir oben schon hingewiesen auf die interessanten Befunde Wiechowskis und seine Theorie der Mineralwasser-Therapie. Luithlen[2]) konnte feststellen, daß durch Hafer- bzw. Grünfutterernährung die Zusammensetzung der Haut geändert werden kann und damit auch ihre Reaktionsfähigkeit gegen Entzündungsreize. Schließlich sei auch hier nochmals der Untersuchungen von Sauerbruch und Herrmannsdorfer[3]) gedacht, die mit Erfolg saure Nährgemische zur Therapie der Tuberkulose benutzten.

Wir ernährten von zwei etwa gleich schweren Kaninchen gleichen Wurfes das eine zehn Tage lang nur mit Haferkörnern, das andere mit Grünfutter; Wasser stand reichlich zur Verfügung. Dann wurde das Blut den mit Urethan narkotisierten Tieren aus der Halsvene entnommen und das Serum in üblicher Weise untersucht.

Die Werte sind wieder bei der sauren Titration mit Chinhydron, bei der alkalischen mit strömendem Wasserstoff gewonnen. Das „Haferserum" zeigt zunächst einen recht starken alkalischen Wert; eine Abnahme der Pufferreserve gegenüber dem Grünfuttertier zeigt sich in den Werten Nr. 4 und 5. Von p_H etwa 4,5 ab aber verschieben sich die Verhältnisse und wir finden bis zum Ende der sauren Titration bei Haferfütterung eine stärkere Pufferung. Im alkalischen Gebiet zeigt nur der Wert Nr. 17 noch den Rückgang an und nun liegen die Werte mit Ausnahme von Nr. 18 so dicht beieinander, daß wir von p_H 10 ab Identität annehmen können (vgl. auch Fig. 3, Kurve 1 und 2!). Es läßt sich also durch die Nahrung eine Umstimmung des Serums und in noch viel höherem Maße des Harnes erzeugen. Der Gehalt beider nicht nur an H-Ionen, sondern auch besonders an Puffersubstanzen ist also durch die Nahrung be-

[1]) Nach Mitteilung von Herrn Prof. Spiro.
[2]) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. **69**, 365 (1912).
[3]) a. a. O.

Tabelle 8.

																				Konzentration in n/1000	Grünfutter p_H [1]	Hafer p_H [2]
1.	2	ccm	Serum																	—	8,22	8,43
2.	2	„	„	+ 2	ccm	Wasser														—	8,21	8,40
3.	2,2	„	„	+ 2	„	„	+ 0,2	ccm	ca.	n/10	HCl									4,4	7,44	—
4.	2,4	„	„	+ 2	„	„	+ 0,4	„	„	n/10	„									8,1	6,82	6,67
5.	3,0	„	„	+ 2	„	„	+ 1,0	„	„	n/10	„									16,3	5,42	5,35
6.	4,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„									24,4	4,39	4,45
7.	4,1	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,1	ccm	ca.	n/1	HCl				35,7	3,56	3,61
8.	4,2	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,2	„	„	n/1	„				46,5	2,79	2,88
9.	4,3	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,3	„	„	n/1	„				56,8	2,06	2,21
10.	4,4	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,4	„	„	n/1	„				66,6	1,79	1,89
11.	4,5	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,5	„	„	n/1	„				76,0	1,64	1,70
12.	4,6	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,6	„	„	n/1	„				85,0	1,52	1,56
13.	4,7	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,7	„	„	n/1	„				93,5	1,43	1,45
14.	4,8	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,8	„	„	n/1	„				101,7	1,35	1,38
15.	4,9	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,9	„	„	n/1	„				109,6	1,29	1,30
16.	5,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 1,0	„	„	n/1	„				117,1	1,24	1,25
17.	2,2	„	„	+ 2	„	„	+ 0,2	„	„	n/10	NaOH									4,3	9,45	9,52
18.	2,4	„	„	+ 2	„	„	+ 0,4	„	„	n/10	„									8,0	9,92	9,85
19.	3,0	„	„	+ 2	„	„	+ 1,0	„	„	n/10	„									16,1	10,58	10,55
20.	4,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„									24,1	11,06	11,08
21.	4,1	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,1	ccm	ca.	n/1	NaOH				35,3	11,61	11,62
22.	4,2	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,2	„	„	n/1	„				45,9	11,96	11,97
23.	4,3	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,3	„	„	n/1	„				56,2	12,21	12,19
24.	4,4	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,4	„	„	n/1	„				65,8	12,36	12,35
25.	4,5	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,5	„	„	n/1	„				75,1	12,46	12,46
26.	4,6	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,6	„	„	n/1	„				84,0	12,55	12,54
27.	4,7	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,7	„	„	n/1	„				92,3	12,63	—
28.	4,8	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,8	„	„	n/1	„				100,6	12,68	—
29.	4,9	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 0,9	„	„	n/1	„				108,3	12,73	—
30.	5,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	„	n/10	„	+ 1,0	„	„	n/1	„				115,8	† 12,77	—

$T_1 = 21^0$ (im sauren Gebiet); $T_2 = 21{,}5^0$ (im sauren Gebiet); im alkalischen T_1 und $T_2 = 20^0$.

Tabelle 9.

																	Konzentration in n/1000	Grünfutter p_H 1	Hafer p_H 2	Hafer p_H 3
1.	2	ccm	Kaninchenharn														—	8,83	8,12	8,28
2.	2	„	„	+ 2	ccm	Wasser											—	8,83	8,16	8,29
3.	2 2	„	„	+ 2	„	„	+ 0,2	ca.	n/10	HCl							4,4	7,90	7,47	7,37
4.	2,4	„	„	+ 2	„	„	+ 0,4	„	n/10	„							8,1	7,73	6,93	6,84
5.	3,0	„	„	+ 2	„	„	+ 1,0	„	n/10	„							16,3	7,16	6,12	5,81
6.	4,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„							24,4	6,81	5,31	4,96
7.	4,1	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,1	ccm	ca.	n/1	HCl		35,7	6,40	4,27	3,97
8.	4 2	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,2	„	„	n/1	„		46 5	5,72	3,53	2,89
9.	4,3	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,3	„	„	n/1	„		56,8	4,76	2,72	2,27
10.	4 4	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,4	„	„	n/1	„		66,6	4,10	2,04	2,01
11.	4.5	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,5	„	„	n/1	„		76,0	3,48	1,78	1,76
12.	4,6	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0.6	„	„	n/1	„		85.0	2,69	1,68	1,66
13.	4,7	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,7	„	„	n/1	„		93,5	2,13	1,58	1,54
14.	4.8	„	„	+ 2	„	„	+ 2.0	„	n/10	„	+ 0,8	„	„	n/1	„		101,7	1,89	1,49	1,47
15.	4,9	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,9	„	„	n/1	„		109,6	1,75	1,41	1,41
16.	5,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 1 0	„	„	n/1	„		117,1	1,67	1,36	1,36
17.	2,2	„	„	+ 2	„	„	+ 0,2	„	n/10	NaOH							4,3	8,95	8,74	8,65
18	2,4	„	„	+ 2	„	„	+ 0,4	„	n/10	„							8,0	9,02	9,07	9,14
19.	3,0	„	„	+ 2	„	„	+ 1 0	„	n/10	„							16,1	9,27	9,50	9,72
20.	4,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„							24,1	9,55	9,78	10,31
21.	4,1	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,1	ccm	ca.	n/1	NaOH		35,3	9,86	10,86	11,20
22.	4,2	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0 2	„	„	n/1	„		45,9	10,20	11,56	11,79
23.	4,3	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,3	„	„	n/1	„		56,2	10,64	11,99	12,12
24.	4,4	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,4	„	„	n/1	„		65,8	11,06	12.21	12,29
25.	4 5	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0 5	„	„	n/1	„		75,1	11,59	12,36	12,41
26.	4,6	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,6	„	„	n/1	„		84,0	11,97	12,47	12,50
27.	4,7	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0 7	„	„	n/1	„		92,3	12,21	12,53	12,56
28.	4,8	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,8	„	„	n/1	„		100,6	12,34	12,59	12,62
29.	4,9	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 0,9	„	„	n/1	„		108,3	12,43	12,64	12,67
30.	5,0	„	„	+ 2	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 1,0	„	„	n/1	„		115,8	12,50	12,67	12,71

T_1 und T_2 (saure Titration) = 19°; alkalische Titration = 20,5°; T_3 (sauer) = 21°; (alkalisch) = 20°. p_H 1 und p_H 2 sind am Tage der Gewinnung bestimmt; p_H 3 einen Tag später (nach Aufbewahrung mit Toluol im Eisschrank!).

einflußbar.[1]) Damit ist die experimentelle Unterlage zu den klinischen Befunden Herrmannsdorfers gegeben.

Noch anschaulicher werden die Verhältnisse durch die Harnanalysen. Von den gleichen Tieren wurde der mit Toluol konservierte Harn untersucht. Tabelle 9 und Kurven 3 und 4 (Fig. 3) zeigen das Ergebnis.

Sehr auffällig ist die starke Veränderung durch Ammoniakbildung: obwohl das Ausgangs-p_H nur gering verschoben ist, ergibt sich eine beträchtliche Abnahme der Pufferungskapazität im sauren und im alkalischen Gebiet. (Tabelle 9, p_H 3!).

Anschließend lassen wir noch einige Titrationsergebnisse mit Kaninchenharn folgen; die Diskussion der Ergebnisse erfolgt dann gemeinsam. Die Tabelle 10 zeigt zwei Kaninchenharne, wieder nach Grünfutter und Haferfutter, die aber absichtlich ohne Konservierungsmittel aufgefangen sind, so daß die ammoniakalische Zersetzung das Ergebnis verschiebt.

Tabelle 10.

													Konz. in n/1000	Grünfutter p_H 1	Hafer p_H 2
1.	10	ccm	Harn										—	9,37	—
2.	5	„	„	+ 5	ccm	Wasser							—	8,90	9,56
3.	5	„	„	+ 2,5	ccm	n/100	HCl	+ 2,5	ccm	Wasser			2,5	8,84	9,49
4.	5	„	„	+ 5	„	n/100	„						5,0	8,54	9,42
5.	5	„	„	+ 0,75	„	n/10	„	+ 4,25	„	„			7,5	8,11	—
6.	5	„	„	+ 1,0	„	n/10	„	+ 4,00	„	„			10	7,90	9,34
7.	5	„	„	+ 1,5	„	n/10	„	+ 3,5	„	„			15	7,60	9,24
8.	5	„	„	+ 2,0	„	n/10	„	+ 3,0	„	„			20	7,29	9,13
9.	5	„	„	+ 2,5	„	n/10	„	+ 2,5	„	„			25	7,05	9,00
10.	5	„	„	+ 3,0	„	n/10	„	+ 2,0	„	„			30	6,81	8,84
11.	5	„	„	+ 3,5	„	n/10	„	+ 1,5	„	„			35	6,69	8,71
12.	5	„	„	+ 4,0	„	n/10	„	+ 1,0	„	„			40	6,59	8,48
13.	5	„	„	+ 4,5	„	n/10	„	+ 0,5	„	„			45	6,37	8,26
14.	5	„	„	+ 5,0	„	n/10	„						50	6,26	8,06
15.	5	„	„	+ 0,6	„	n/1	„	+ 4,4	„	„			60	5,88	7,54
16.	5	„	„	+ 0,7	„	n/1	„	+ 4,3	„	„			70	5,13	7,20
17.	5	„	„	+ 0,8	„	n/1	„	+ 4,2	„	„			80	4,53	7,01
18.	5	„	„	+ 0,9	„	n/1	„	+ 4,1	„	„			90	3,46	6,77
19.	5	„	„	+ 1,0	„	n/1	„	+ 4,0	„	„			100	2,70	6,64

T = 22°; Reihenuntersuchungen mit Chinhydron.

Von den gleichen Harnen bestimmten wir die Dichten und den Gehalt an Trockensubstanz bei 110°.

[1]) Entsprechend der außerordentlich großen Fähigkeit des Organismus, die h konstant zu halten, sind die Unterschiede natürlich nur sehr gering. Anderseits ist auf die nachweisbaren Differenzen ein um so größeres Gewicht zu legen.

Tabelle 11.

	Dichte	Trockensubstanz
Grünfutterharn	1,0198	3,68 Proz.
Haferharn	1,0275	6,08 „

Daran schließen sich an ein Harn von Kaninchen bei reiner Milchnahrung (p_H 1) und ein Harn nach Zufuhr von Säure (Salzsäure in Milch) per os (p_H 2):

Tabelle 12.

									Konzentration in n/1000	p_H 1	p_H 2
1.	5 ccm	Harn	+ 5 ccm	Wasser					—	8,75	5,76
2.	5 „	„	+ 2,5 „	n/100	HCl	+ 2,5 ccm	Wasser		2,5	8,65	5,30
3.	5 „	„	+ 5 „	n/100	„				5	8,57	4,89
4.	5 „	„	+ 1 „	n/10	„	+ 4 „	„		10	8,24	4,10
5.	5 „	„	+ 2 „	n/10	„	+ 3 „	„		20	7,32	2,97
6.	5 „	„	+ 3 „	n/10	„	+ 2 „	„		30	6,65	2,47
7.	5 „	„	+ 4 „	n/10	„	+ 1 „	„		40	6,20	2,23
8.	5 „	„	+ 5 „	n/10	„				50	5,47	2,11
9	5 „	„	+ 0,6 „	n/1	„	+ 4,4 „	„		60	4,08	1,95
10.	5 „	„	+ 0,7 „	n/1	„	+ 4,3 „	„		70	2,99	1,88
11.	5 „	„	+ 0,8 „	n/1	„	+ 4,2 „	„		80	2,56	1,76
12.	5 „	„	+ 0,9 „	n/1	„	+ 4,1 „	„		90	2,21	1,69
13.	5 „	„	+ 1,0 „	n/1	„	+ 4,0 „	„		100	2,07	—
14.	5 „	„	+ 2,5 „	n/100	NaOH	+ 2,5 „	„		2,5	—	6,23
15.	5 „	„	+ 1,0 „	n/10	„	+ 4,0 „	„		10	—	6,96
16.	5 „	„	+ 2,0 „	n/10	„	+ 3,0 „	„		20	—	7,52
17.	5 „	„	+ 3,0 „	n/10	„	+ 2,0 „	„		30	—	8,33
18.	5 „	„	+ 4,0 „	n/10	„	+ 1,0 „	„		40	—	9,18

Chinhydron-Reihenuntersuchungen; $T_1 = 18^0$; $T_2 = 18^0$.

Aus den vorstehenden Tabellen und den entsprechenden Kurven in Fig. 3 läßt sich folgendes entnehmen: die Unterschiede der beiden Sera sind so gering, daß sie im Kurvenbild fast nicht hervortreten. Um so deutlicher sind die Verschiebungen in den Harnkurven. In Übereinstimmung mit den früher von Koppel-Spiro veröffentlichten Kurven zeigt sich auch hier, daß die Harnkurven im allgemeinen mehrere Wendepunkte besitzen, d. h. daß sich die einzelnen Pufferungsoptima schärfer ausprägen, im Gegensatz zu den oben gezeigten Serumkurven und den später folgenden Milchkurven. Man kann daraus schließen, daß diese Unterschiede durch die Eiweißkörper bedingt sind, die an sich nicht stark puffern, aber dafür ausgleichend, „nivellierend", über das ganze Titrationsgebiet wirken.

Sehr stark scheiden sich Grünfutter- und Haferharn. An sich ist

der Harn, entsprechend seiner größeren Gefrierpunktserniedrigung, auch stärker gepuffert im Vergleich zum Serum. Aber der Haferharn folgt, mit Ausnahme eines kleinen Pufferungsoptimums bei p_H 10, ziemlich streng der Serumkurve, während der Grünfutterharn eine weit stärkere Pufferung zeigt, und sich nur bei extrem sauren ($p_H < 2$) und alkalischen Werten ($p_H > 12$) den anderen Kurven paralliel legt. Auch die Ausgangswerte differieren erheblich; entsprechend den Erwartungen ist der Haferharn weit saurer als der Grünfutterharn (p_H 8,12 und p_H 8,83). Auf die beträchtliche Verschiebung, die trotz bester Auf-

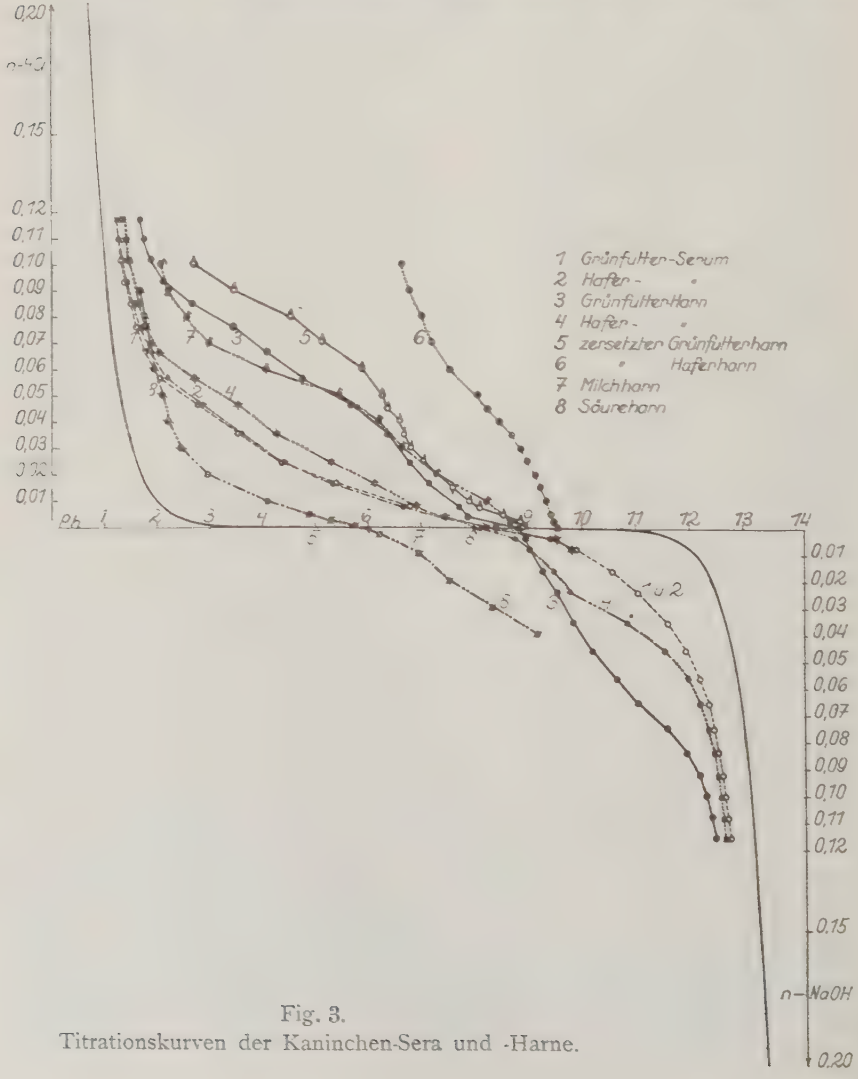


Fig. 3.
Titrationskurven der Kaninchen-Sera und -Harne.

bewahrung durch die ammoniakalische Gärung hervorgerufen wurde, ist oben schon hingewiesen worden. Hier und bei den beiden Harnen in Tabelle 10 zeigen sich die großen Fehler, die dadurch bedingt sind. Es ist also unbedingt erforderlich, den Harn sofort zu untersuchen, weil sonst die Verhältnisse nicht nur getrübt erscheinen, sondern gerade ins Gegenteil verwandelt sind. Aus dem Haferharn, der zunächst saurer ist, hat sich viel mehr Ammoniak gebildet, so daß er jetzt viel stärker gepuffert ist als der Grünfutterharn, obwohl beide Harne gleich alt und gleich behandelt waren. Der Milchharn zeigt ein breites Optimum zwischen p_H 3 und 6; man kann daraus auf die Anwesenheit einer Säure mit der Dissoziationskonstante von etwa 10^{-4} bis 10^{-5} schließen (Buttersäure?).

Besonders charakteristisch sind schließlich noch die Ergebnisse des Säureharns: das Ausgangs-p_H ist, wie zu erwarten, stark nach der sauren Seite verschoben. Auffallend ist nun die außerordentlich geringe Pufferung auf der sauren Seite und zugleich die sehr starke im alkalischen Gebiet. Teleologisch ist diese Erscheinung recht einleuchtend: der Organismus sucht sich möglichst rasch von der zugeführten starken Säure zu befreien. Er scheidet daher nur die (nicht puffernde) starke Säure aus und hält seine übrigen sauren Einheiten zurück. Die Säure wird durch schwache Basen (Ammoniak) so weit wie nötig neutralisiert; dadurch entsteht im alkalischen Gebiet die starke Pufferung, die leider nicht weiter verfolgt werden konnte. Auch die Puffersubstanzen, die im Harn vorkommen, stellen also einen Vorrat dar, der nicht unerschöpflich ist.

VI.

Die bisher gewonnenen Anschauungen können uns nun auch dazu dienen, einige andere Fragen des Stoffwechsels zu beleuchten. So wie nämlich für die Funktionen des Körpers die Pufferungskapazitäten seiner Bestandteile und damit seiner Exkrete von großer Bedeutung sind, so spielen anderseits für die Leichtigkeit der Verdauung die Pufferkapazitäten der zugeführten Nährstoffe eine (vielleicht die wichtigste) Rolle. An einem einfachen Modell, der Hefe, konnte ich dies ja schon früher nachweisen.[1]) Erheblich komplizierter aber liegen die Verhältnisse bei der menschlichen Verdauung, wie wir sie an Hand des Prototyps der Nahrungsmittel, der Milch, studiert haben.

Milch ist ja zugleich ein Sekret des Körpers; da liegt es nahe, anzunehmen, daß sie ebenso zur Regelung des Gleichgewichtes im mütterlichen Organismus herangezogen werden kann, wie wir das oben

[1]) Helv. Chim. Acta, a. a. O.

bei den andern Sekreten gesehen haben. Von diesbezüglichen Versuchen ist uns bisher nur einer bekannt geworden,[1]) zudem nur im Referat. Verfütterung von Milch-, Butter-, Essig- und Phosphorsäure an Kühe blieb ohne Einfluß auf das p_H der Milch und die Gesamtazidität. Das erscheint bei der — wie wir später sehen werden — sehr starken Pufferung der Kuhmilch nicht verwunderlich. Dagegen ergab der Übergang von der Winter- zur Sommerkost bei gleichbleibendem p_H einen Rückgang der titrierbaren Azidität, d. h. mit unseren Begriffen eine verminderte Pufferung zwischen p_H etwa 7 und 9. Doch müßten durch weitere Versuche erst noch die Verhältnisse klarer herausgearbeitet werden.

Wichtiger für unsern Zusammenhang sind vergleichende Untersuchungen von Kuh- und Frauenmilch. Seit die chemische Analyse uns gezeigt hat, daß beide Milcharten aus den gleichen Bestandteilen zusammengesetzt sind, die zudem auch noch der Menge nach nicht allzuviel auseinanderliegen, hat man sich immer wieder bemüht, die physiologische Minderwertigkeit der Kuhmilch für den Säugling zu erklären — wobei immer die gerade im Vordergrund des Interesses stehenden Gebiete der Wissenschaft herangezogen wurden —, und auf Grund dieser Erklärung eine bessere Säuglingsnahrung darzustellen. Die folgende Analysentabelle ist nach Werten von J. König zusammengestellt.[2])

Tabelle 13.

	Frauenmilch (Mittelwert aus 173 Analysen) Proz.	Kuhmilch (Mittelwert aus 705 Analysen) Proz.	Ziegenmilch Proz.
Trockensubstanz . . .	12,42	12,73	12,48
Wasser	87,85	87,27	87,52
Fett	3,74	3,68	3,79
Eiweiß	2,01	3,39	3,18
Milchzucker	6,37	4,94	4,62
Asche	0,30	0,72	0,79
Spezifisches Gewicht . .	1,0298	1,0313	1,0303

Ebenso ergeben die Aschenanalysen[3]), bei etwas schwankenden Werten der einzelnen Forscher, ein im ganzen ähnliches Bild.

[1]) Eli Ducombe in Journ. of Dairy Science, **7**, 86, ref. in Ber. über die ges. Physiol. **30**, 202 (1925).

[2]) Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel.

[3]) Entnommen aus Tabul. Biolog. II, 554–55.

	Frauenmilch (Durchschnitt aus 10 Analysen) Proz. der Milchasche	Kuhmilch Proz. der Milchasche	Ziegenmilch Proz. der Milchasche
K_2O	29,07	25,92	?
Na_2O	10,36	11,92	?
CaO	20,65	24,68	20,77—30,82
MgO	4,71	3,12	2,75— 3,70
P_2O_5	22,23	21,57	34,12—39,54
Cl	16,79	16,38	?

Wir sehen, daß die Zahlen sehr nahe beieinanderliegen. Die Frauenmilch hat nur zwei Drittel soviel Eiweiß wie die Kuhmilch, dafür um ein Drittel mehr Milchzucker. Die Mineralbestandteile sind vermindert, aber prozentual gleich; erstaunlich ist der sehr hohe Phosphatgehalt der Ziegenmilch. Jedenfalls reichen aber alle die Verschiebungen kaum aus, um die physiologischen Unterschiede rein chemisch zu erklären.

Von den unzähligen anderen Erklärungsversuchen und den Methoden der Herstellung einer „künstlichen Frauenmilch" seien nur einige erwähnt. Die meisten haben bei dem experimentum crucis der Praxis nicht das gehalten, was erwartet oder verheißen war. Die etwas stärker saure Kuhmilch wurde mit Alkali auf den gleichen Aziditätsgrad wie Frauenmilch gebracht; der geringere Fettgehalt sollte durch Zusatz von Sahne oder Milchzucker ausgeglichen werden,[1]) der Bakteriengehalt wurde durch „Pasteurisieren" bekämpft. Die etwas gröbere Art der Gerinnung des Kuhmilchkaseins, das Verhältnis $\frac{\text{Kasein}}{\text{Albumin}}$, das in beiden Milcharten verschieden ist, wurden zur Erklärung angeführt [das Laktalbumin wird als Schutzkolloid des Kaseins betrachtet und das Verhältnis beider soll maßgebend sein für die Verdaulichkeit[2])]; kalorimetrische Untersuchungen[3]) konnten die große Kluft nicht überbrücken. Wichtiger erscheinen noch einige neuere Befunde mit Hilfe der Mikromethodik[4]), insbesondere der Nachweis, daß Frauenmilch viel mehr (um 75 Proz.) Tryptophan enthält als Kuhmilch und Ziegenmilch[5]), und die Feststellung, daß Frauenmilch ein

[1]) Vgl. Soxleth, Münchener med. Wochenschr. (1893).

[2]) Tadokoro u. a., Journ. of Biochem. **1**, 433 (1922), hier nach Ber. über die ges. Physiol. **22**, 16 (1924).

[3]) Schloßmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 337 (1903).

[4]) Z. B. Zeitschr. f. physiol. Chem. **150**, 133 (1925); Journ. of biolog. Chem. **39**, 47 (1919).

[5]) Biochem. Zeitschr. **164**, 135 (1925).

lipolytisches Ferment enthält, Kuhmilch aber nicht.[1]) Auch im Gehalt an den sogenannten akzessorischen Nährstoffen („Vitamine") scheinen Unterschiede zugunsten der Frauenmilch vorzuliegen.

Aber die Tatsache, daß immer wieder nach neuen Erklärungen gesucht wurde und wird, zeigt deutlich, daß unbeschadet der Richtigkeit aller früheren Feststellungen die bisherigen Wege doch nicht ausreichen. Diese Lücke scheint die physikalisch-chemische Betrachtungsweise ausgleichen zu können in Verbindung mit der in den letzten Jahren so stark entwickelten Fermentlehre.

Wir wissen heute, daß die Verdauung ein vorwiegend fermentativer Vorgang ist. Soerensen[2]) und Michaelis, dann viele andere Forscher haben nachgewiesen, daß die Fermentwirkung fast nur von der h abhängt, ebenso wie die Dissoziation des Ferments und des Substrats, der Quellungszustand und die Zerstörung des Ferments Funktionen der h sind. Wenn wir uns die wichtigeren Fermente und ihre Optima zusammenstellen, zugleich mit der Reaktion des zugehörigen Sekretes, so erhalten wir folgendes Schema:

Tabelle 14.

Sekret	p_H	Ferment	p_H-Optimum
Speichel	6,63[3])	Ptyalin	etwa 6,7[4])
Magensaft	0,80–0,97[5])	Pepsin	1,4[6])
		Lab	6,0–6,4[6])
		Magenlipase	4,5[6])
Pankreassaft	7,3–8,8[7])	Trypsin	9,7 [?][6])
		Pankreaslipase	8,0[6])
Galle			
a) Blasengalle	5,33—7,47[8])		
b) Lebergalle	7,41—8,15[8])		
Dünndarmsaft	8,2–8,4[7])	Lipase	8,5[6])
		Laktase	4,4[9])
		Maltase	6,1—6,8[6])
		Erepsin	7,8[10])

[1]) Müller, Zeitschr. f. Kinderheilk. **38**, 705 (1924).
[2]) Biochem. Zeitschr. **21**, 131 und 201 (1909); **22**, 352 (1909).
[3]) Schwarz u. Herrmann, Pflügers Arch. **202**, 475 (1924).
[4]) Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem., X, 358.
[5]) Rosemann, Pflügers Arch. **169**, 188 (1917).
[6]) Nach Oppenheimers Handb. d. Biochem. (2. Aufl.), I, 792.
[7]) Auerbach u. Pick, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte **43**, 155 (1913).
[8]) Okada, Journ. of Physiology **50**, 114 (1915/16).
[9]) Willstätter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **117**, 172 (1921).
[10]) Waldschmidt-Leitz u. Schäffner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **151**, 31 (1926).

Die Angaben sind zum Teil schon recht alt und infolgedessen nicht alle gleich zuverlässig bzw. vergleichbar; auch stammen z. B. die Angaben für Magensaft vom Hund, die über Laktase vom Emulsin der Mandeln. Dann muß berücksichtigt werden, daß die Optima weitgehend von Begleitstoffen abhängig sind, so daß z. B. die über die Lipasen sicher einer Korrektur bedürfen. Aber immerhin zeigt die Tabelle 14, daß die zugeführte Nahrung im Verdauungsrohr sehr weitgehenden Aziditätsschwankungen ausgesetzt werden muß. Je größer die Pufferungskapazität einer Nahrung ist, je mehr H- bzw. OH-Ionen aufgewendet werden müssen, um die optimale Konzentration zu erzielen, um so „schwerer verdaulich" ist sie, um so mehr Sekret muß der Organismus aufwenden, damit die Fermenttätigkeit einsetzen kann. Und oft wird er dieses Ziel gar nicht erreichen; dann geht die Nahrung unverdaut verloren, ruft unter Umständen noch Darmstörungen hervor. Mit dieser Auffassung ist in bestem Einklang eine Untersuchung von Schwarz und Danziger[1]), aus der sich ergibt, daß die Verweildauer im Magen der Pufferungskapazität direkt proportional ist; Wasser z. B. fließt sehr schnell ab, Milch viel langsamer.

Dies alles gilt besonders für den Säugling, dessen Sekretionsdrüsen noch nicht so intensiv arbeiten, und bei dem auch die Regulationen noch nicht so exakt funktionieren wie die des Erwachsenen. Vielfache Untersuchungen haben ergeben, daß der Mageninhalt des Säuglings um $p_H 5$ herum schwankt,[2]) also erheblich schwächer sauer ist als beim Erwachsenen. Ebenso reagiert der Dünndarminhalt neutral oder schwach sauer,[3]) nie ausgesprochen alkalisch. Wenn diese Feststellungen auch mit großen Fehlerquellen behaftet sind, so liegen die Unterschiede doch weit außerhalb derselben. Es scheint also sicher zu sein, daß der Säugling die für die Verdauung jeweils optimale h viel schwerer herstellen kann als ein Erwachsener, ganz abgesehen davon, daß eine Pepsinverdauung überhaupt unmöglich zu sein scheint.

Unter diesen Umständen gewinnt die Pufferungskapazität der Säuglingsnahrung eine große Bedeutung: je geringer sie ist, um so geeigneter muß die Nahrung sein. Die folgenden Tabellen stellen normale Frauenmilch, normale Kuhmilch und normale Ziegenmilch einander gegenüber. Es ergibt sich handgreiflich, welche großen Vorzüge die Frauenmilch den beiden andern gegenüber besitzt.

[1]) Pflügers Arch. **202**, 478 (1922).
[2]) Oppenheimers Handb. f. Biochem. (2. Aufl.), V, 121.
[3]) Oppenheimers Handb. f. Biochem. (2. Aufl.), V, 163.

Tabelle 15.

	Konz. in n/1000	Kuhmilch p_H	Ziegenmilch	Frauenmilch
1. 10 ccm Milch	—	6,58	6,54	7,10
2. 5 „ „ + 5 ccm Wasser	—	6,62	6,61	7,14
3. 5 „ „ + 2 ccm n/100 HCl + 3 ccm Wasser	2	—	6,32	—
4. 5 „ „ + 2,5 „ n/100 „ + 2,5 „ „	2,5	6,38	—	6,25
5. 5 „ „ + 5 „ n/100 „	5	6,17	—	5,26
6. 5 „ „ + 0,6 „ n/10 „ + 4,4 „ „	6	—	5,96	—
7. 5 „ „ + 0,75 „ n/10 „ + 4,25 „ „	7,5	5,94	—	4,23
8. 5 „ „ + 1 „ n/10 „ + 4 „ „	10	5,76	5,64	3,50
9. 5 „ „ + 1,5 „ n/10 „ + 3,5 „ „	15	5,39	5,26	2,83
10. 5 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 3,0 „ „	20	4,98	4,83	2,36
11. 5 „ „ + 2,5 „ n/10 „ + 2,5 „ „	25	4,55	4,31	—
12 5 „ „ + 3,0 „ n/10 „ + 2,0 „ „	30	4.12	3,73	2,09
13. 5 „ „ + 3,5 „ n/10 „ + 1,5 „ „	35	3,75	3,08	2,05
14. 5 „ „ + 4,0 „ n/10 „ + 1,0 „ „	40	3,37	2,52	2,02
15. 5 „ „ + 4,5 „ n/10 „ + 0,5 „ „	45	3,04	2,29	1,97
16. 5 „ „ + 5,0 „ n/10 „	50	2,65	2,03	1,89
17. 5 „ „ + 0,6 „ n/1 „ + 4,4 „ „	60	2,15	1,80	1,84
18. 5 „ „ + 0,7 „ n/1 „ + 4,3 „ „	70	1,81	1,62	1,79
19. 5 „ „ + 0,8 „ n/1 „ + 4,2 „ „	80	1,69	1,54	1,79
20. 5 „ „ + 0,9 „ n/1 „ + 4,1 „ „	90	1,62	1,50	1,78
21. 5 „ „ + 1,0 „ n/1 „ + 4,0 „ „	100	1,55	1,43	1,75
22. 5 „ „ + 2,0 „ n/1 „ + 3,0 „ „	200	1,21	1,16	—
23. 5 „ „ + 3,0 „ n/1 „ + 2,0 „ „	300	1,12	1,04	—
24. 5 „ „ + 4,0 „ n/1 „ + 1,0 „ „	400	1,07	0,96	—
25. 5 „ „ + 5,0 „ n/1 „	500	1,04	0,85	—

Reihenuntersuchungen mit Chinhydron; $T_1 = 19{,}5^0$; $T_2 = 21{,}5^0$; $T_3 = 22^0$.

Leider war die Frauenmilch der Tab. 17, bis sie zur Untersuchung kam, leicht angesäuert, trotz Aufbewahrung im Eisschrank mit Thymol. (Auch diese schnelle Säuerung ist ein Hinweis auf ihre geringe Pufferungskapazität.)

Sämtliche Titrationsergebnisse, mit Ausnahme der alkalischen, sind in mehrfachen Reihen an verschiedenen Proben Milch wiederholt worden; bei aller, durch die jeweils etwas verschiedene Zusammensetzung (besonders Fettgehalt!) bedingten Schwankungsbreite ist doch der Kurventypus immer der gleiche, wie er in Fig. 4 dargestellt ist.

Es lassen sich nun daraus einige wichtige Schlüsse ziehen. Zunächst die Tatsache, daß von den untersuchten Milcharten Kuhmilch die weitaus größte, Frauenmilch eine viel geringere Pufferungskapazität besitzt, während die Ziegenmilch in der Mitte steht, sich aber dem Typus der Kuhmilch nähert. Für Kuhmilch und Frauenmilch ist dies schon früher in ähnlicher Weise von Aron gezeigt worden,[1]) wie wir nach Abschluß unserer Untersuchungen feststellten, ohne daß aber der Forscher seine Ergebnisse in Beziehung zur Fermenttätigkeit im Verdauungsrohr brachte.

[1]) Jahrb. f. Kinderheilk. **79**, 288 (1914).

Tabelle 16.

| | | |

Wenn wir die Kurven mit den in Tabelle 14 zusammengestellten Daten verbinden, so ergibt sich folgendes: der Verdauung durch echtes Pepsin setzt die Frauenmilch noch größeren Widerstand entgegen, als Kuh- und besonders als Ziegenmilch. Bei einer 0,1 n HCl ergibt Frauenmilch ein p_H von 1,75 gegenüber 1,55 bzw. 1,43; hier ist die Frauenmilch stärker gepuffert als die beiden andern. Fassen wir diese Erscheinung teleologisch, so kommen wir zum gleichen Resultat wie viele andere Untersuchungen, daß nämlich eine peptische Verdauung im Säuglingsmagen nicht erfolgen kann.

Anders liegen die Verhältnisse für die Magenlipase, deren p_H-Optimum oben zu 4,5 angegeben wurde. Um diesen Aziditätsgrad zu erreichen, muß nach den Kurven der Magen bei Frauenmilch ein 0,006 normales, dagegen bei Ziegenmilch ein 0,023 und bei Kuhmilch ein 0,025 normales Salzsäuregemisch herstellen, also die vierfache Menge aufwenden. Ähnliche Bedingungen bestehen für die Verdauung des Milchzuckers durch die Laktase. Nach den Untersuchungen von Weinland[1]) findet sich ja dieses Ferment im Dünndarm aller jungen Säugetiere und verschwindet nach Sistierung der Milchnahrung. Bei dem sehr hohen Milchzuckergehalt der Frauenmilch kommt sicher der Laktaseverdauung eine große Bedeutung zu.

Die Eiweißverdauung erfolgt im kindlichen Organismus wohl ausschließlich auf tryptischem Wege. Auch hier gelten dann die gleichen Feststellungen: um das p_H von 4,5 auf 9,7 zu verschieben, müßte der Organismus nach den Kurven bei Kuhmilch ein 0,041 n-NaOH-Gemisch herstellen, bei Frauenmilch dagegen nur ein 0,020 n. Daß bei reiner Kuhmilchernährung dieses Ziel oft nicht erreicht wird, beweisen die in solchen Fällen häufig aufgefundenen Kaseinklumpen im Säuglingsstuhl.[2])

Noch ein weiterer Punkt dürfte von Wichtigkeit sein. Der isoelektrische Punkt des Kaseins liegt bei $p_H = 4{,}6$. Wir sahen oben, wieviel größer die Arbeit bei Kuhmilch ist, um dieses p_H zu erreichen, als bei Frauenmilch. Erst hier wird nun das in der Milch an das Kasein gebundene Kalzium frei dialysabel,[3]) d. h. resorbierbar; also wird ein mit Frauenmilch ernährter Säugling mehr von diesem, für den Aufbau des Organismus so wichtigen Ion aufnehmen können, als ein mit Kuhmilch ernährter, obwohl die Frauenmilch an sich weniger Kalzium enthält als die Kuhmilch.[4])

[1]) Zeitschr. f. Biolog. **38**, 16 und 607 (1899); **40**, 386 (1900).

[2]) Vgl. hierzu Poulsen in Jahrb. f. Kinderheilk. **79**, 77 (1914).

[3]) Vgl. Zottermann in Acta paediatr. **5**, 180 (1925); ref. in Ber. über die ges. Physiol. **36**, 27 (1926).

[4]) Vgl. Tabelle 13.

Diese leichtere Verschiebbarkeit des p_H von Frauenmilch im Vergleich zu Kuhmilch dürfte wohl der ausschlaggebende Faktor für ihre leichtere Verdaulichkeit sein. Für die Verdauung durch Magenlipase, Laktase und Trypsin besitzt also die Frauenmilch erhebliche Vorzüge gegenüber der Kuhmilch, ist also für den Säugling geeigneter. Beim Erwachsenen spielt die Laktaseverdauung gar keine Rolle mehr; die peptische tritt in den Vordergrund, und Kuhmilch ist auch peptisch leichter zu verdauen als Frauenmilch. Erstaunlich sind die verhältnismäßig viel geringeren Unterschiede im alkalischen Gebiet. Die im Volk oft behaupteten Vorzüge der Ziegenmilch gegenüber der Kuhmilch werden in geringem Maße bestätigt, wenn auch die Unterschiede so klein sind, daß sie keine bedeutende Rolle spielen können. Keinesfalls aber können hierdurch die Bedenken entkräftet werden, die von klinischer Seite gegen die Ernährung mit Ziegenmilch geäußert werden.

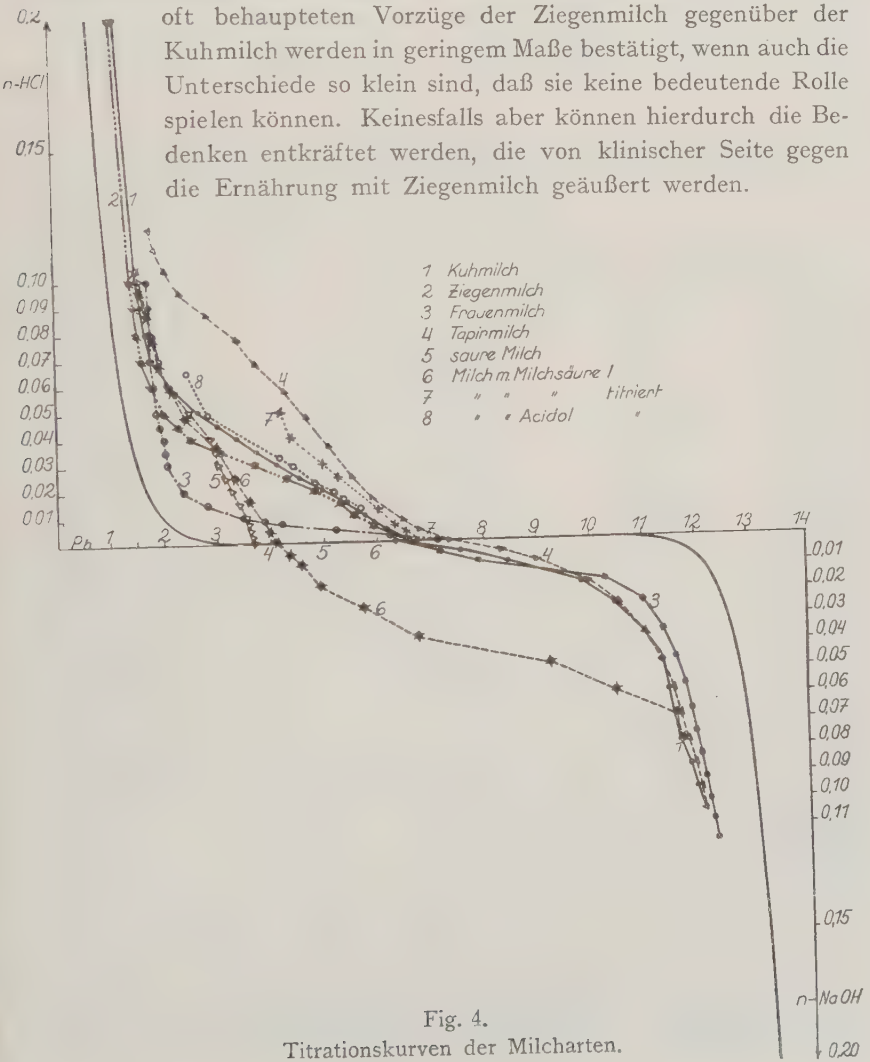


Fig. 4.
Titrationskurven der Milcharten.

Durch das freundliche Entgegenkommen[1]) von Herrn Wendnagel, Direktor des Zoologischen Gartens in Basel, konnte ich noch einen weiteren Milchtypus in den Kreis meiner Untersuchungen einbeziehen. Tabelle 18 zeigt das Ergebnis der Titration von Milch eines indischen Tapirs, gewonnen einen Monat nach der Niederkunft. Während auch hier wieder im alkalischen Gebiet kaum Unterschiede festzustellen sind gegenüber den andern Milcharten, finden wir im sauren Gebiet eine ganz extrem starke Pufferung, die weit über das hinausgeht, was man sonst bei organischen Flüssigkeiten gewohnt ist. Dadurch wird der Schluß nahegelegt (wie auch schon durch die alkalische Ausgangsreaktion), daß die Milch vorwiegend auf alkalischem Wege verdaut wird.

Tabelle 18.

													Konz. in n/1000	p_H
1.	2	ccm	Milch										—	7,36
2.	2	„	„	+	2	ccm	Wasser						—	7,34
3.	2,2	„	„	+	2	„	„	+	0,2 n/10	HCl			4,5	6,79
4.	2,4	„	„	+	2	„	„	+	0,4 n/10	„			8,3	6,49
5.	3,0	„	„	+	2	„	„	+	1,0 n/10	„			16,7	5,89
6.	4,0	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„			25,0	5,54
7.	4,1	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,1 n/1	HCl	36,6	5,11
8.	4,2	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,2 n/1	„	47,6	4,69
9.	4,3	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,3 n/1	„	58,2	4,29
10.	4,4	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,4 n/1	„	68,2	3,74
11.	4,5	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,5 n/1	„	77,8	3,41
12.	4,6	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,6 n/1	„	87,0	2.84
13.	4,7	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,7 n/1	„	95,7	2.35
14.	4,8	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,8 n/1	„	104,2	2,07
15	4,9	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,9 n/1	„	112,3	1 90
16.	5,0	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 1,0 n/1	„	120,0	1.80
17.	2,2	„	„	+	2	„	„	+	0,2 n/10	NaOH			4 5	8,33
18.	2,4	„	„	+	2	„	„	+	0,4 n/10	„			8,3	8,99
19.	3,0	„	„	+	2	„	„	+	1,0 n/10	„			16,7	9,99
20.	4,0	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„			25,0	10,53
21.	4,1	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0.1 n/1	NaCH	36 6	11,04
22.	4 2	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,2 n/1	„	47,6	11,36
23.	4,3	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,3 n/1	„	58,2	11,57
24.	4,4	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,4 n/1	„	68,2	11,72
25.	4,5	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,5 n/1	„	77,8	11,85
26.	4,6	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,6 n/1	„	87,0	11,98
27.	4,7	„	„	+	2	„	„	+	2,0 n/10	„	+ 0,7 n/1	„	95,7	12,07
28.	4,8	„	„	+	2	„	„	+	2 0 n/10	„	+ 0,8 n/1	„	104,2	12,13

T = 18°.

[1]) wofür ihm auch an dieser Stelle bestens gedankt sei! — Auch Herrn Prof. Kreis bin ich für manchen Rat und vielfache Unterstützung zu herzlichem Dank verpflichtet.

Tabelle 19.

	Konzentration in n/1000	Ultrafiltrate von Kuhmilch p_H	Ultrafiltrate von Tapirmilch p_H	Ultrafiltrations-Rückstand von Kuhmilch p_H	Konzentration in n/1000	Ultrafiltrat von Frauenmilch p_H
1. 2 ccm Milch-Ultrafiltrat	—	5,57	7,05	6,02	—	6,42
2. 2 „ „ + 2 ccm Wasser	—	5,62	7,09	6,08	—	6,48
3. 2,2 „ „ + 2 „ „ + 0,2 ccm n/10 HCl	4,5	4,79	5,70	5,78	4,4	4,57
4. 2,4 „ „ + 2 „ „ + 0,4 „ n/10 „	8,3	4,37	4,91	5,60	8,1	3,58
5. 3,0 „ „ + 2 „ „ + 1,0 „ n/10 „	16,7	3,62	3,69	5,34	16,3	2,30
6. 4,0 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „	25,0	2,82	2,54	4,89	24,4	1,96
7. 4,1 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,1 ccm n/1 HCl	36,6	2,09	1,91	—	35,7	1,69
8. 4,2 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,2 „ n/1 „	47,6	1,85	1,63	3,41	46,5	1,53
9. 4,3 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,3 „ n/1 „	58,2	1,69	1,51	4,40	56,8	1,43
10. 4,4 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,4 „ n/1 „	68,2	1,58	1,43	2,18	66,6	1,37
11. 4,5 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,5 „ n/1 „	77,8	1,49	1,36	—	76,0	1,29
12. 4,6 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,6 „ n/1 „	87,0	1,45	1,31	1,87	85,0	1,24
13. 4,7 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,7 „ n/1 „	95,7	—	—	—	93,5	1,21
14. 4,8 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,8 „ n/1 „	104,2	1,34	—	1,74	101,7	1,18
15. 2,2 „ „ + 2 „ „ + 0,2 „ n/10 NaOH	4,5	6,75	8,89	—	4,3	8,77
16. 2,4 „ „ + 2 „ „ + 0,4 „ n/10 „	8,3	—	9,45	—	8,0	9,91
17. 3,0 „ „ + 2 „ „ + 1,0 „ n/10 „	16,7	9,96	10,76	—	16,1	10,84
18. 4,0 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „	25,0	10,99	11,19	—	24,1	11,25
19. 4,1 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,1 „ n/1 NaOH	36,6	11,69	11,52	—	35,3	11,60
20 4,2 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,2 „ n/1 „	47,6	11,91	11,68	—	45,9	11,82
21. 4,3 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,3 „ n/1 „	58,2	12,06	11,84	—	56,2	12,03
22. 4,4 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,4 „ n/1 „	68,2	12,29	11,96	—	65,8	12,17
23. 4,5 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,5 „ n/1 „	77,8	12,36	12,09	—	75,1	12,29
24. 4,6 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,6 „ n/1 „	87,0	12,45	12,18	—	84,0	12,40
25. 4,7 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,7 „ n/1 „	95,7	—	—	—	92,3	12,50
26. 4,8 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,8 „ n/1 „	104,2	12,59	—	—	100,6	12,56

$T_1 = 11^0$; $T_2 = 19^0$; $T_3 = 22^0$; $T_4 = 18^0$.

Wir versuchten nun, uns einige Klarheit darüber zu verschaffen, wie sich die puffernden Eigenschaften auf die einzelnen Bestandteile der Milcharten verteilen. Zu diesem Zwecke unterwarfen wir sie der im hiesigen Institut üblichen Ultrafiltration durch Filterkerzen mit Kollodiumazetat, deren theoretische und praktische Bedeutung in letzter Zeit Augsberger beleuchtet hat.[1]) Geringe Thymolzusätze und Eiskühlung sollten ein Sauerwerden möglichst verhindern. Die Titrationsergebnisse der so erhaltenen kolloidfreien Filtrate sind in Tabelle 19 zusammengestellt.

Alle Werte sind durch fortlaufende Titration gewonnen; im sauren Gebiet mit Chinhydron, im alkalischen mit strömendem Wasserstoff. Da bei der Titration des Frauenmilch-Ultrafiltrats keine genau normalen Lösungen zur Verfügung standen, ist die hier angegebene Konzentration auf Grund des „Faktors" berechnet. Eine leichte Säuerung konnte zum Teil nicht ganz verhindert werden. Aus der Tabelle und noch deutlicher aus den Kurven der Fig. 5 geht folgendes hervor:

Alle Ultrafiltrate zeigen einen deutlichen Rückgang des Pufferungsvermögens, während der Filtrationsrückstand stärker puffert als normale Milch. Im alkalischen Gebiet ist die Abnahme kleiner als im sauren. Am geringsten ist sie bei der Frauenmilch entsprechend ihrem verhältnismäßig niedrigen Kolloidgehalt. Auffallend ist, daß die Tapirmilch, die in Fig. 4 die bei weitem stärkste Pufferung zeigte, hier zum Teil hinter der Kuhmilch zurückbleibt. Man kann daraus schließen, daß sie verhältnismäßig mehr Kolloide und weniger Salze enthält als die Kuhmilch; darauf deuten schon die Unterschiede in den Dichten hin; während für Kuhmilch 1,0298—1,0312 angegeben wird,[2]) fanden wir bei der Tapirmilch den sehr hohen Wert 1,0395. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei den verschiedenen Milcharten ein individuell verschieden großer Anteil, im Durchschnitt wohl die Hälfte der Pufferungskapazität, auf die Eiweiß- und Fettfraktion zurückzuführen ist.

In Tabelle 20 sind zwei Sera von Kuhmilch nebeneinander dargestellt, die in folgender Weise gewonnen waren: Serum 1 stammt von einer frischen Kuhmilch, die auf 100 ccm mit 2 ccm einer 10prozentigen Labpulveraufschwemmung eine Stunde im Brutschrank gestanden hatte und dann von dem ausgefällten Kasein abzentrifugiert war; Serum 2 ist die gleiche Milch, die nach 40stündigem Stehen im Brutschrank (ohne Lab!) durch Zentrifugieren von dem durch spontane Säuerung ausgefällten Kasein abgetrennt wurde.

[1]) Ergebn. d. Physiol. **24**, 618 (1925).
[2]) Sommerfelds Handb. d. Milchk. (1909), 145.

Tabelle 20.

	Konzentration i. n/1000	Labserum p_H	Saures Serum p_H
1. 5 ccm Milchserum	—	6,68	3,86
2. 5 „ „ + 5 ccm Wasser	—	6,74	3,93
3. 5 „ „ + 5 „ n/100 HCl	5	5,49	3,77
4. 5 „ „ + 1 „ n/10 „ + 4 ccm Wasser	10	4,62	3,58
5. 5 „ „ + 1,5 „ n/10 „ + 3,5 „ „	15	—	3,45
6. 5 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 3,0 „ „	20	3,36	3,29
7. 5 „ „ + 2,5 „ n/10 „ + 2,5 „ „	25	2,75	3,13
8. 5 „ „ + 3,0 „ n/10 „ + 2,0 „ „	30	2,42	2,99
9. 5 „ „ + 3,5 „ n/10 „ + 1,5 „ „	35	2,16	2,83
10. 5 „ „ + 4,0 „ n/10 „ + 1,0 „ „	40	2,00	2,68
11. 5 „ „ + 4,5 „ n/10 „ + 0,5 „ „	45	1,90	—
12. 5 „ „ + 5 „ n/10 „	50	1,83	2,22
13. 5 „ „ + 0,6 „ n/1 „ + 4,4 „ „	60	1,74	1,86
14. 5 „ „ + 0,7 „ n/1 „ + 4,3 „ „	70	1,68	—
15. 5 „ „ + 0,8 „ n/1 „ + 4,2 „ „	80	1,61	1,62
16. 5 „ „ + 0,9 „ n/1 „ + 4,1 „ „	90	1,56	—
17. 5 „ „ + 1,0 „ n/1 „ + 4,0 „ „	100	1,52	1,51
18. 5 „ „ + 2,0 „ n/1 „ + 3,0 „ „	200	1,35	—
19. 2,2 ccm Serum + 2 ccm Wasser + 0,2 ccm n/10 NaOH	4,5	—	4,05
20. 2,4 „ „ + 2 „ „ + 0,4 „ n/10 „	8,3	—	4,18
21. 3,0 „ „ + 2 „ „ + 1,0 „ n/10 „	16,7	—	4,51
22. 4,0 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „	25,0	—	4,98
23. 4,2 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,2 n/1 NaOH	47,6	—	7,68
24. 4,4 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,4 n/1 „	68,2	—	10,71
25. 4,6 „ „ + 2 „ „ + 2 0 „ n/10 „ + 0,6 n/1 „	87,0	—	11,89
26. 4,8 „ „ + 2 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 0,8 n/1 „	104,2	—	12,24

$T_1 = 18^0$; T_2 (sauer) $= 19^0$, (alkalisch) $= 18^0$.

Im sauren Gebiet Reihenuntersuchungen mit Chinhydron, im alkalischen fortlaufende Titration mit strömendem Wasserstoff. Das Labserum unterscheidet sich von dem Ultrafiltrat dadurch, daß es zwar weniger Ca-Salze enthält,[1]) dafür aber das Molkeneiweiß (Albumosen), das Laktoglobulin und das Laktalbumin. Sehr erstaunlich ist, daß diesen fast gar keine puffernde Eigenschaft zukommt. Allerdings ist die Konzentration dieser biologisch so wichtigen, vitaminreichen Körper auch recht gering. Die Kurve des Labserums folgt so genau der des Ultrafiltrats, daß sie in Fig. 5 der Übersichtlichkeit halber nur im stark sauren Teil, von 0,045 n-HCl ab, eingezeichnet ist; hier finden sich zwar auch noch recht geringe Unterschiede, die aber doch erheblich über die Fehlergrenze hinausgehen. Dieser Pufferung der Albumin- und Globulinfraktion der Milch im extrem sauren Gebiet ($p_H < 1{,}75$) sind wir schon bei dem Vergleich der Kuh- und Frauenmilch begegnet: nach den

[1]) Vgl. Spiro, Hofmeisters Beiträge **8**, 365 (1906).

von König angegebenen Zahlen enthält die Frauenmilch etwa 2,4mal mehr Albumin und Globulin als die Kuhmilch, und entsprechend ist die Frauenmilch in diesem Gebiet auch deutlich stärker puffernd als die Kuhmilch. Nach Michaelis[1]) liegt der isoelektrische Punkt des Serumalbumins bei $h = 2 \cdot 10^{-5}$; wenn wir den gleichen Wert auch für Laktalbumin annehmen, so ist nach den von Koppel-Spiro gegebenen Ausführungen, wenn bei $h = 2 \cdot 10^{-5}$, bzw. $p_H = 4{,}70$ ein Minimum der Pufferung liegt, für $p_H = 1{,}8$ ein Maximum zu erwarten. Jedenfalls ist aber dieser Befund ein Hinweis auf die öfters angezweifelte Individualität des Laktalbumins (bzw. Globulins) gegenüber dem Kasein.

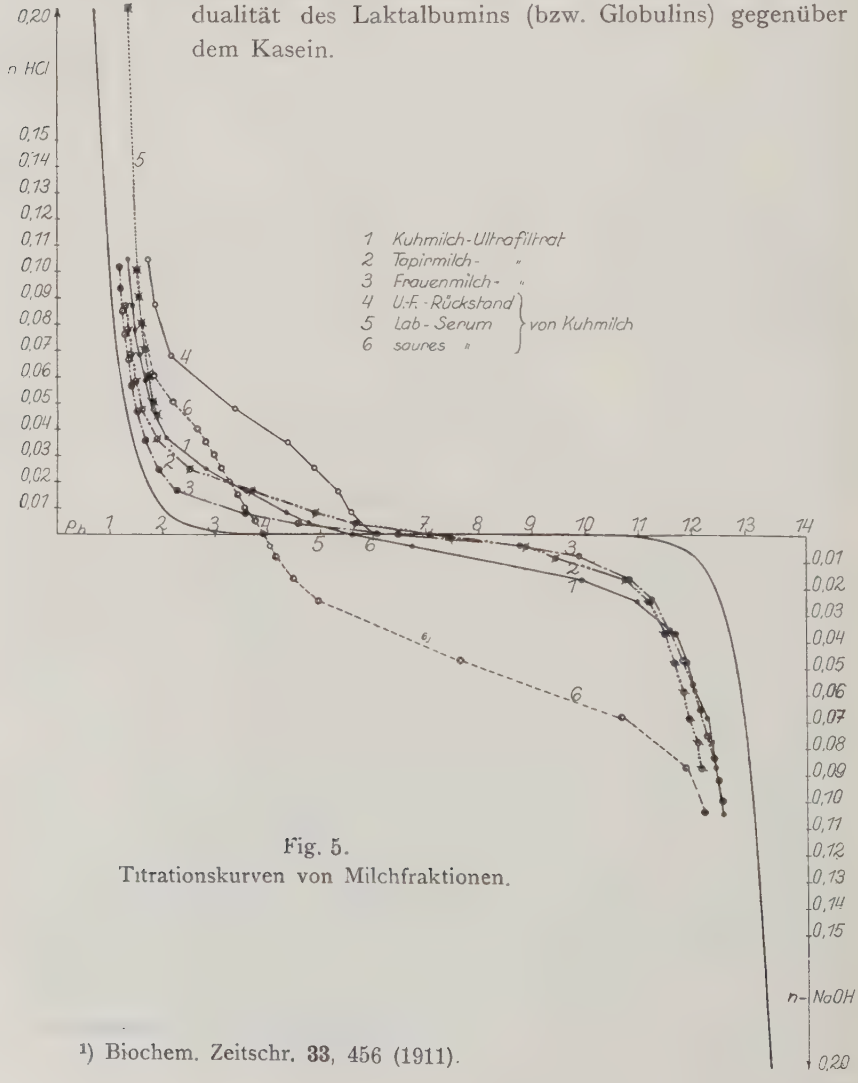


Fig. 5.
Titrationskurven von Milchfraktionen.

[1]) Biochem. Zeitschr. **33**, 456 (1911).

Das Serum der spontan gesäuerten Milch folgt im sauren Gebiet zunächst dem Labserum, zeigt aber dann zwischen p_H 3 und 4,5 ein ganz ausgeprägtes Maximum der Pufferung, das genau der Lage der Milchsäure entspricht, die ihr Maximum bei p_H 3,86 haben würde. Auch im alkalischen Gebiete bleibt dieses Serum stärker gepuffert als das Ultrafiltrat; erst bei $p_H = 12$ geht die Pufferung erheblich zurück. Diese Zunahme der Pufferung erscheint verständlich, wenn man sich vor Augen hält, daß bei der milchsauren Gärung die schwache Milchsäure entsteht und damit zu den schon vorhandenen ein neuer Pufferfaktor hinzukommt. Gleiches müßte auch für reine Milch gelten, daß nämlich bei der Säuerung die Pufferungskapazität zunimmt. Wir haben diesbezügliche Versuche angestellt, über deren Ergebnis Tabelle 21 berichtet. Zwei Proben Milch wurden verschieden lange Zeit (Probe 2 = 65 Stunden lang) im Brutschrank belassen, das verdunstete Wasser ergänzt und dann das durch Schütteln möglichst homogen verteilte Gemisch in üblicher Weise elektrometrisch mittels Chinhydron untersucht. Bei der zweiten Reihe wurden jeweils 5 g Milch abgewogen, weil ein Abmessen mit der Pipette unmöglich war. Zum Vergleich ist in Spalte 3 das Titrationsergebnis von frischer Kuhmilch aus Tabelle 15 wiederholt.

Tabelle 21.

		Konz. in n/1000	$p_H 1$	$p_H 2$	$p_H 3$
1.	10 ccm Milch	—	4,75	3,72	6,58
2.	5 „ „ + 5 ccm Wasser	—	4,93	3,72	6,62
3.	5 „ „ + 2,5 „ n/100 HCl + 2,5 ccm Wasser	2,5	4,62	3,68	6,38
4.	5 „ „ + 5 „ n/100 „	5	4,48	3,65	6,17
5	5 „ „ + 0,75 „ n/10 „ + 4,25 „ „	7,5	4,33	3,60	5,94
6.	5 „ „ + 1,0 „ n/10 „ + 4,0 „ „	10	4,17	3,55	5,76
7.	5 „ „ + 1,5 „ n/10 „ + 3,5 „ „	15	3,93	3,42	5,39
8.	5 „ „ + 2,0 „ n/10 „ + 3,0 „ „	20	3,69	3,28	4,98
9.	5 „ „ + 2,5 „ n/10 „ + 2,5 „ „	25	3,47	3,17	4,55
10.	5 „ „ + 3,0 „ n/10 „ + 2,0 „ „	30	3 28	3,05	4,12
11.	5 „ „ + 3,5 „ n/10 „ + 1,5 „ „	35	3,10	2,99	3,75
12	5 „ „ + 4,0 „ n/10 „ + 1,0 „ „	40	2,87	2,89	3,37
13.	5 „ „ + 4,5 „ n/10 „ + 0,5 „ „	45	2.60	—	3,04
14	5 „ „ + 5,0 „ n/10	50	2,37	2,51	2,65
15.	5 „ „ + 0,6 „ n/1 „ + 4,4 „ „	60	1,99	2,12	2,15
16.	5 „ „ + 0,7 „ n/1 „ + 4,3 „ „	70	1,82	1,95	1,81
17.	5 „ „ + 0,8 „ n/1 „ + 4,2 „ „	80	1,70	1,81	1,69
18	5 „ „ + 0,9 „ n/1 „ + 4,1 „ „	90	1,65	1,69	1,62
19.	5 „ „ + 1,0 „ n/1 „ + 4,0 „ „	100	1,62	1,60	1,55
20.	5 „ „ + 2,0 „ n/1 „ + 3,0 „ „	200	1,40	—	1,21
21.	5 „ „ + 3,0 „ n/1 „ + 2,0 „ „	300	1,22	—	1,12
22.	5 „ „ + 4,0 „ n/1 „ + 1,0 „ „	400	1,18	—	1,07
23.	5 „ „ + 5,0 „ n/1 „	500	1,16	—	1,04

$T_1 = 21^0$; $T_2 = 18^0$; $T_3 = 19{,}5^0$.

Tabelle 22.

													Konzentration in n/1000 HCl bzw. NaOH	p_H
1.	2	ccm	Milch	+ 1	Proz.	Milchsäure							—	4,09
2	2	„	„	+ 1	„	„	+ 2 ccm	Wasser					—	4,12
3.	2,2	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 0,2 n/10	HCl			4,5	4,01
4.	2,4	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 0,4 n/10	„			8,3	3,89
5.	3,0	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 1,0 n/10	„			16,7	3,61
6.	4,0	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„			25,0	3,32
7.	4,1	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,1 n/1	HCl	36,6	3,02
8	4,2	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,2 n/1	„	47,6	2,45
9.	4,3	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,3 n/1	„	58,2	2,16
10.	4,4	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,4 n/1	„	68,2	1,97
11.	4,5	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,5 n/1	„	77,8	1,82
12	4,6	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,6 n/1	„	87,0	1,74
13	4,7	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,7 n/1	„	95,7	1,63
14.	4,8	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,8 n/1	„	104,2	1,53
15.	2,2	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 0,2 n/10	NaOH			4,5	4,37
16	2,4	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 0,4 n/10	„			8,3	4,58
17.	3,0	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 1,0 n/10	„			16,7	4,91
18.	4,0	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„			25,0	5,73
19.	4,1	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,1 n/1	NaOH	36,6	6,74
20.	4,2	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,2 n/1	„	47,6	9,24
21.	4,3	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,3 n/1	„	58,2	10,49
22.	4,4	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,4 n/1	„	68,2	11,13
23	4,5	„	„	+ 1	„	„	+ 2 „	„	+ 2,0 n/10	„	+ 0,5 n/1	„	77,8	11,45

T = 19°.

Tabelle 22 zeigt eine reine Milch, die mit 1 Prozent reiner Milchsäure versetzt ist, in laufender Titration mit strömendem Wasserstoff untersucht.

Die Tabellen und die in Fig. 4 eingezeichneten Kurven 5 und 6 bestätigen zunächst die volkstümliche Anschauung, daß saure Milch „schwer verdaulich" ist. Denn, um das Pepsinoptimum von p_H 1,4 zu erreichen, muß der Organismus eine etwa gerade so hohe Salzsäurekonzentration aufwenden, wie bei nativer Milch, obwohl hier das Ausgangs-p_H 3,72 ist und dort 6,62. Dagegen ist das Trypsinoptimum hier erst bei einer etwa dreimal so großen Konzentration an Lauge erreicht. Ja, im sauren Gebiet bei $p_H < 2$ tritt sogar der paradoxe Fall ein, daß teilweise die gesäuerte Milch eine geringere Wasserstoffionenkonzentration besitzt als die native bei gleicher Salzsäurekonzentration. Die ganze Erscheinung wird hinreichend durch die Pufferungseigenschaft der Milchsäure erklärt. Auf die praktisch-diätetische Bedeutung dieser Feststellung werden wir weiter unten eingehen. Hier mögen zunächst noch zwei Titrationsergebnisse Platz finden, wo Milch mit Milchsäure vermischt titriert wurde. Die erste Spalte gibt reine Milch an, die zweite die gleiche, nach 24stündiger Dialyse im Pergamentschlauch.

Tabelle 23.

	Konzentration in n/1000	p_H 1	p_H 2
1. 10 ccm Milch	—	6,68	6,50
2. 5 „ „ + 5 ccm Wasser	—	6,80	6,61
3. 5 „ „ + 0,31 ccm n/10 Milchsäure + 4,69 ccm Wasser	3,1	6,54	6,37
4. 5 „ „ + 0,625 „ n/10 „ + 4,375 „ „	6,25	6,34	6,07
5. 5 „ „ + 1,25 „ n/10 „ + 3,75 „ „	12,5	6,04	5,64
6. 5 „ „ + 2,5 „ n/10 „ + 2,5 „ „	25,0	5,28	4,71
7. 5 „ „ + 3,0 „ n/10 „ + 2,0 „ „	30,0	4,99	4,34
8. 5 „ „ + 4,0 „ n/10 „ + 1,0 „ „	40,0	4,41	4,03
9. 5 „ „ + 5,0 „ n/10 „	50,0	4,22	3,83

T = 19°.

Auch diese Tabelle läßt wie die Kurve 7 in Fig. 4 erkennen, wie die Milchsäure die Pufferung erhöht, besonders bei den letzten Werten, wo wir uns ihrem Optimum nähern. Spalte 2 zeigt den recht erheblichen Rückgang, den die Dialyse bedingt.

Anschließend folgt noch eine weitere Versuchsreihe, die für die folgenden Betrachtungen von Wichtigkeit ist. Unter dem Namen Acidol kommt ein Betain-Hydrochlorid in den Handel, ein schön kristallisierter Körper, der in wässeriger Lösung Salzsäure abspaltet.

Es wurde zunächst (Tabelle 24, Spalte 1) die Kurve von Acidol mit Wasser aufgenommen, dann von Acidol mit Wasser und 50 Proz. Kuhmilch (Spalte 2); vgl. auch die Kurve 8 in Fig. 4 und Fig. 6.

Tabelle 24.

		Konzentration in n/1000 Acidol	p_H 1	p_H 2
1.	2 ccm Milch	—	—	6,72
2.	0 2 ccm 1 prozentige Acidol-Lösung + 3,8 ccm Wasser bzw. 2 ccm Milch + 1,8 ccm H_2O .	3,3	2,75	6,38
3.	0,4 ccm 1 prozentige Acidol-Lösung + 3,6 ccm Wasser bzw. 1,6 + 2,0 cm Milch	6,5	2,55	6,19
4.	0 8 ccm 1 prozentige Acidol-Lösung + 3,2 ccm H_2O bzw. 1,2 + 2 ccm Milch	13,0	2,38	5,71
5.	1,0 ccm 1 prozentige Acidol-Lösung + 3,0 ccm H_2O bzw. 1 0 + 2 ccm Milch	16 3	2 29	5,40
6.	1,2 ccm 1 prozentige Acidol-Lösung + 2 8 ccm H_2O bzw. 0,8 + 2 ccm Milch	19,6	—	5,22
7.	1,4 ccm 1 prozentige Acidol-Lösung + 2,6 ccm H_2O bzw. 0 6 + 2 ccm Milch	22,8	2,23	4,85
8.	1,8 ccm 1 prozentige Acidol-Lösung + 2,2 ccm H_2O bzw. 0,2 + 2 ccm Milch	29 3	—	4,45
9.	2,0 ccm 1 prozentige Acidol-Lösung + 2,0 ccm H_2O bzw. Milch	32,6	2 20	4,20
10.	0 3 ccm 10prozentige Lösung + 3 7 ccm H_2O bzw. 1,7 + 2 ccm Milch	48,9	2,15	2,86
11.	0,4 ccm 10prozentige Lösung + 3 6 ccm H_2O bzw. 1,6 + 2 ccm Milch	65,2	2,02	2,48

T = 19°.

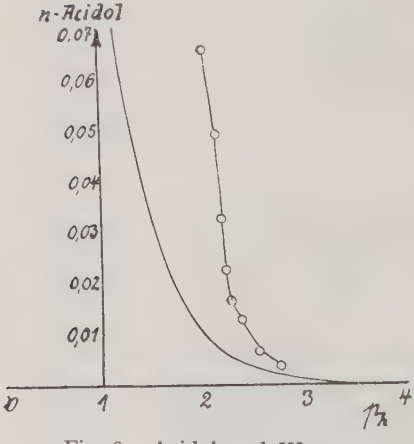


Fig. 6. Acidol und Wasser.

Aus der Fig. 6 ergibt sich für das Betain-Hydrochlorid ein Pufferungsoptimum bei etwa $p_H = 2{,}30$, in guter Übereinstimmung mit dem Optimum, das Koppel-Spiro für Glykokoll zu 2,40 bestimmten. Das ist ein Hinweis darauf, daß Betain und Glykokoll konstitutionell weitgehend ähnlich sind. Da für das Glykokoll bekanntlich eine Reihe von Strukturformeln diskutiert werden, ist diese Tatsache deswegen von Interesse, weil sie mit der bipolaren Formel des Glyko-

kolls, wie sie neuerdings besonders von Pfeiffer vertreten wird, in bester Übereinstimmung steht. Entsprechend verhält sich auch die Milch-Acidol-Kurve, die zunächst der Milch-Salzsäure-Kurve analog verläuft, bis sie von p_H 2,8 ab eine stärkere Pufferung zeigt. Bis zu diesem Punkt aber gelingt es mit Acidol in gleicher Weise wie mit Salzsäure die Wasserstoffionenkonzentration zu verschieben.

In diesem Zusammenhang möchten wir auch darauf hinweisen, daß die meisten der unzulässigen Konservierungsmittel der Milch, wie Benzoesäure, Borsäure, Natriumkarbonat und Salizylsäure[1]) als schwache Elektrolyte eine Erhöhung der Pufferungskapazität bedingen, deren Maxima je nach ihren Dissoziationskonstanten verschieden gelagert sind. Sie können also durch Vergleich der Pufferungskurven verfälschter und normaler Kuhmilch in sehr einfacher Weise nachgewiesen werden, auch dann, wenn das Ausgangs-p_H innerhalb der normalen Breite liegt. Ähnliches gilt für Verfälschung durch Wasserzusatz, durch die eine Abnahme der Pufferungskapazität bedingt ist.

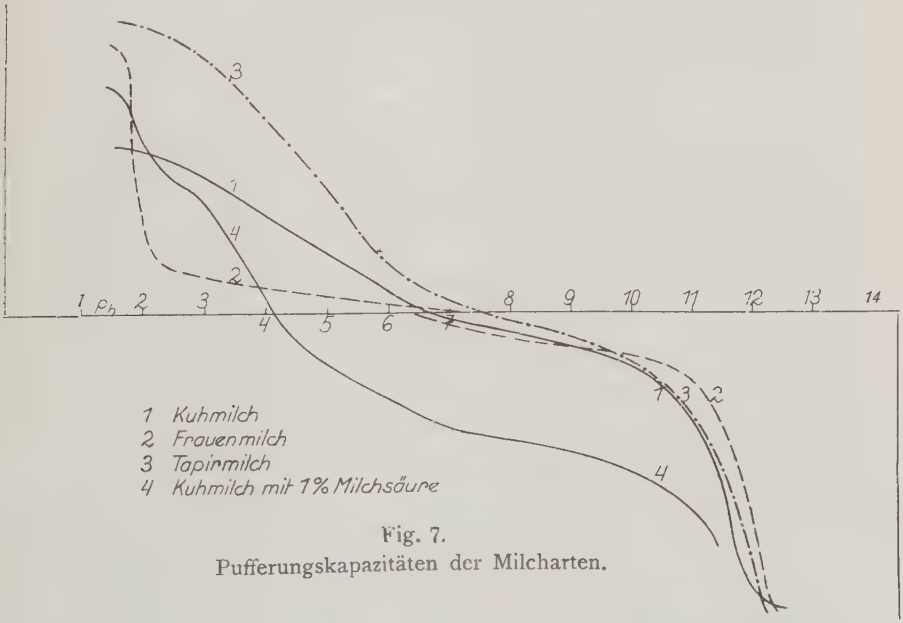


Fig. 7.
Pufferungskapazitäten der Milcharten.

Fig. 7 stellt die nach der Formel von Leuthardt (vgl. Teil 2) bestimmten Pufferungskapazitäten der wichtigsten untersuchten Milcharten dar. Eine Erläuterung erübrigt sich nach dem oben Gesagten;

[1]) Vgl. hierzu Reiß u. Sommerfeld in Sommerfelds Handb. d. Milchk. (1909), 286 ff.

die hohe Pufferungskapazität der Milchsäuremilch und die der Kuh- und Tapirmilch im sauren Gebiet treten besonders deutlich hervor.

VII.

Nachdem wir so die Pufferungskapazität der Nahrungsmittel als wichtigen Faktor für die Verdaulichkeit erkannt haben — wobei natürlich nicht übersehen werden darf, daß auch andere Eigenschaften, z. B. sicher der Dispersitätsgrad, eine erhebliche Rolle spielen[1]) —, nachdem wir insbesondere die physiologischen Unterschiede zwischen Frauen- und Kuhmilch bei der Säuglingsernährung auf die Pufferungskapazität zurückgeführt haben, nachdem wir schließlich den Einfluß von verschiedenen Zusätzen und Eingriffen auf die Pufferungskurve der Kuhmilch untersucht haben, erhebt sich die Frage, ob wir auf Grund dieser Befunde in der Lage sind, die Kuhmilch der Frauenmilch physiologisch ähnlicher zu machen, d. h. dem Säugling die Verdauungsarbeit der Kuhmilch zu erleichtern. Zugleich ergibt sich daraus der Versuch, die mit derartigen Nährgemischen bisher empirisch gewonnenen Resultate der Klinik unter solchen Gesichtspunkten einheitlich zusammenzufassen.

Festhalten müssen wir zunächst, daß für die echte peptische Verdauung beim Säugling kein Beweis vorliegt — wenn sich auch Pepsin im Mageninhalt Neugeborener hat nachweisen lassen —, es müßte ja dann auch nach unseren obigen Ausführungen Kuhmilch geeigneter sein als Frauenmilch. Also spitzt sich unser Problem zu auf die Frage, wie man am besten dem Säuglingsmagen die Aufgabe erleichtert, Kuhmilch oder ein von ihr abgeleitetes Nährgemisch auf das p_H von etwa 4,5 (Optimum der Magenlipase) zu bringen. Nachdrücklich möchten wir auch hier auf die Laktaseverdauung hinweisen, deren Optimum ebenfalls bei $p_H = 4{,}4$ liegt; Enderlen, Freudenberg und v. Redwitz haben ja die saure Reaktion im oberen Dünndarmabschnitt endgültig bewiesen.[2]) Wir haben oben gesehen, daß die Arbeit, um dieses p_H zu erreichen, bei nativer Kuhmilch viel größer ist als bei Frauenmilch, d. h. die aufgewandte Säuremenge muß mehr als 4mal so groß sein.

Es ergeben sich nun grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten: Herabsetzung der Pufferungskapazität der Kuhmilch durch Verdünnen mit Wasser (das ist zwar nur eine scheinbare Erleichterung, weil ja nun

[1]) Vgl. z. B. Wo. Ostwald, Die Welt der vernachlässigten Dimensionen (7 Aufl.), 192: Von allen Milcharten sind in Frauenmilch Fett und Kasein am feinsten dispergiert.

[2]) Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin **32**, 41 (1923).

entsprechend größere Volumina zu verdauen sind, aber doch von Bedeutung, weil so die Verdauungsarbeit sich auf eine größere Zeit erstrecken kann); teilweise Entfernung der puffernden Substanzen und schließlich Verschiebung des p_H durch Ansäuerung. Alle drei Wege ist die Praxis schon gegangen.

Aus der überreichen, zum Teil oft recht widerspruchsvollen Literatur der letzten Jahre über künstliche Säuglingsernährung[1]) läßt sich folgendes herausschälen:

Die Zweckmäßigkeit einer Verdünnung der Kuhmilch ist schon lange allgemein bekannt. Es wird ja auch niemand mehr einem Neugeborenen reine Kuhmilch zur Nahrung geben, sondern nur eine mit Wasser oder Haferschleim verdünnte, also in der Pufferungskapazität herabgesetzte. Ihre exakte Bestätigung findet diese Übung in den Beobachtungen von Hofmann und Rosenbaum[2]), die feststellen konnten, daß Frauenmilch keine Magensaftsekretion bei Säuglingen hervorruft, im Gegensatz zu Kuhmilch und anderen, an Eiweiß konzentrierteren Nährgemischen, die alle durch Magensaft verdünnt werden. Die schwach puffernden Fette und Kohlehydrate ergeben in keiner Form beim Säugling eine Magensaftsekretion, die Eiweißkörper nur dann, wenn ihre Konzentration die der Frauenmilch übersteigt.

Unbestritten ist ferner die günstige Wirkung der Buttermilch in ihren verschiedenen Variationen. Nach Vogt ist Buttermilch mit Einbrenne (Kleinschmidt) der Frauenmilch klinisch gleichwertig. Das erscheint auch von unserem Standpunkt aus durchaus verständlich. Stellt sie doch bei ihrer sauren Reaktion ($p_H = 4{,}6$), ihrer Fettarmut, ihrem etwas verminderten Eiweißgehalt und ihrer Verdünnung längst nicht die Ansprüche an den Verdauungsapparat wie reine Milch. Mit der Milchsäure kommt allerdings ein neues Puffersystem hinzu, doch ist ihre Konzentration ja recht gering, zudem bedeutet die „Einbrenne" wieder eine Verdünnung. In der Buttermilch mit Einbrenne sehen wir also eine Vereinigung der drei oben angeführten Möglichkeiten: Verdünnung, Entfernung puffernder Substanzen und Säuerung, allerdings zum Teil wieder kompensiert durch die neu entstandene Milchsäure-

[1]) Vgl. hierzu die Übersichtsreferate: H. Vogt, Saure Milchmischungen in der Säuglingsernährung. Monatsschr. f. Kinderheilk. (1925); Fr. Müller, Über die Wirkung künstlich angesäuerter Milch auf Verdauung und Stoffwechsel des Säuglings, Zeitschr. f. Kinderheilk. **38**, 705 (1924); E. Schiff u. K. Mosse, Saure Milchmischungen in der Ernährungstherapie der Säuglinge, Beih. z. Jahrb. f. Kinderheilk. **3** (1924).

[2]) Jahrb. f. Kinderheilk. **96**, 164 (1921), **97**, 46 (1922); hier nach Ber. über die ges. Physiol. **11**, 211 (1922), **13**, 88 (1922).

pufferung. Dieser Abnahme der Pufferungskapazität steht zudem noch der geringere Gehalt an sauer zu verdauenden Nährstoffen gegenüber.

Ähnliche Erfahrungen berichtet Vogt über die Sauermilch mit Einbrenne, für die auch die Pufferungsverhältnisse ähnlich liegen dürften.

Eine andere Frage, die aber hier nicht zur Debatte steht, ist die, wie weit dem Milchsäureanion als solchem eine spezifische Wirkung zukommt. Jedenfalls scheint es stärker bakterizid zu sein als das Chorion, was ja auch für die Ernährung von einiger Bedeutung sein kann durch eine günstige Beeinflussung der Darmflora und eine Hemmung abnormer Bakterienwucherungen in Magen und Dünndarm.

Ein weiterer Gesichtspunkt, der unseres Wissens noch nicht berücksichtigt worden ist, kann vielleicht auch eine Rolle spielen. Schon einige Male haben wir oben darauf hingewiesen, daß der Quotient $\frac{\text{Albumin} + \text{Globulin}}{\text{Kasein}}$ bei Frauenmilch viel größer ist als bei Kuhmilch. Nun ist ja auch der Butterungsprozeß mit einem gewissen Verlust an Kasein verbunden, während die Albumin- und Globulinfraktion wohl unverändert bleibt; damit werden beide Verhältnisse ähnlicher und damit erscheint es möglich, daß insbesondere auch die Pufferungsverhältnisse sich dem Typus der Frauenmilch nähern; indessen sind die Verschiebungen nicht groß genug, um allein für eine Erklärung ausreichen zu können.

Auch bei der klinisch recht günstig beurteilten Kalkwasser-Buttermilch (Marfan), einer Buttermilch, die mit gleichen Teilen Kalkwasser alkalisch gemacht ist, sehen wir einen Verdünnungseffekt. Dadurch ist ein Rückgang der Pufferungskapazität bedingt; da man Kalziumhydroxyd zu den starken Elektrolyten rechnen muß, wird kein neues Pufferungssystem zugefügt. Da der Gehalt des Kalkwassers an $Ca(OH)_2$ auch ein sehr geringer ist (etwa 0,02—normal) und zudem sicher der größte Teil durch die Karbonate der Milch zu $CaCO_3$ gefällt wird, so wird nur eine recht geringe p_H-Verschiebung die Folge sein. Allerdings sind die Verhältnisse dadurch komplizierter, daß nach neueren Untersuchungen Kalzium von Kasein komplex im Anion gebunden werden kann[1]), für unseren Zusammenhang ist dies aber nicht von Belang.

Schließlich steht noch die Möglichkeit offen, durch Säurezusatz direkt die h der Milch zu verschieben. Es sind dafür bisher Milch-

[1]) Greenberg u. Schmidt, Journ. of general Physiol. **8**, 271 (1926); hier nach Ber. über die ges. Physiol. **35**, 770 (1926).

säure und Salzsäure gebraucht worden, die beide Vorzüge und Nachteile besitzen. Salzsäure erscheint zunächst als die physiologische Säure, weil ja der Magen auch damit arbeitet. Die Gefahr einer Überdosierung liegt hier aber recht nahe und damit eng verbunden die einer Demineralisation des Organismus, weil sie ja nicht zerstört werden kann und daher mit Hilfe von Kationen ausgeschieden werden muß. Wir haben oben gesehen, daß die Möglichkeit einer Erschöpfung des Alkalivorrates des Organismus durch einseitige Ernährung gegeben ist und welche bedrohlichen Zustände daraus entstehen können. Jedenfalls bedeutet jede Salzsäurezufuhr einen Kationverlust.

Da Kuhmilch im schwach alkalischen Gebiet die gleiche oder sogar eine etwas geringere Pufferungskapazität zeigt wie Frauenmilch, so kann man die Mehrbeanspruchung an die alkalischen Pankreas- und Darmsekrete bei mit HCl angesäuerter Kuhmilch noch als physiologisch bezeichnen, dagegen erfolgt durch die Milchsäure eine erhebliche Vermehrung der Pufferungskapazität der Milch; dies ergibt dann besonders für die alkalische Darmverdauung eine Belastung, weil z. B. für die Verschiebung von p_H 4,5 bis p_H 7 ein verhältnismäßig großer Aufwand an alkalischen Einheiten erforderlich ist. Etwa vom Neutralpunkt ab, wo die Pufferwirkung der Milchsäure erschöpft ist, verlaufen dann die Kurven von Milchsäuremilch und normaler Milch parallel (vgl. Fig. 4, Kurve 6, ferner Tabellen 21 und 22). Alkali steht aber allgemein dem Organismus in viel reichlicherem Maße zur Verfügung als saure Einheiten, daher möchten wir diesem Nachteil nicht allzuviel Gewicht beilegen. Außerdem scheidet ja die Milchsäure, die als organische Säure im Körper verbrannt wird, im Fortgang der Verdauung immer mehr aus.

Dabei wird das Kation, das zunächst für die Neutralisation in Anspruch genommen ist, wiedergewonnen, während das Verbrennungsprodukt, Kohlendioxyd, durch die Lungen veratmet wird. Schematisch kann man sich diesen Prozeß folgendermaßen vorstellen:

$$CH_3 \cdot CHOH \cdot COONa + 3O_2 = 2\,CO_2 + NaHCO_2 + 2\,H_2O.$$

Wenn nun auch kein Zweifel darüber besteht, daß die peroral zugeführte Milchsäure leicht der Verbrennung anheimfällt, so zeigen doch bisher unveröffentlichte Versuche von Herrn Dr. Jung, daß diese nicht quantitativ ist; jedenfalls aber kommen für die Harnausscheidung nur kleinste Mengen in Betracht. Selbst wenn diese Spuren nach dem Schema von Henderson-Spiro[1]) zu 90 Proz. neutralisiert werden

[1]) Biochem. Zeitschr. **15**, 110 (1908).

müssen, so handelt es sich doch um Alkaliverluste, die für die Gesamtbilanz keine Rolle mehr spielen können.

Ganz anders verhält sich die Salzsäure. Um eine auf die Hälfte verdünnte Kuhmilch auf p_H 4,5 zu bringen, müssen wir sie nach Fig. 4 an HCl etwa 0,025 — normal machen, d. h. ein Liter Milch muß mit 1 Liter 0,05 — normaler HCl gemischt werden. Diese Menge entspricht etwa einem halben Liter normalen Magensaftes des Erwachsenen und entsprechend noch viel mehr beim Säugling. Davidsohn fand[1]) bei Säuglingen nur etwa 0,00036 Proz. HCl im Mageninhalt; es müßten also noch viel größere Quantitäten geliefert werden, woran natürlich nicht zu denken ist. Die zugeführte HCl gelangt als NaCl zur Ausscheidung. Es ist bekannt, und Tabelle 12 gibt ein derartiges Versuchsprotokoll bei einem Kaninchen, daß auch bei starker peroraler Säurezufuhr die Verschiebung des p_H im Harn nach der sauren Seite hin begrenzt ist (selbst wenn wir berücksichtigen, daß beim Menschen noch stärker saure Werte festgestellt sind; p_H 5, was etwa dem Grenzwert entspricht, würde eine etwa 0,00001 — normale HCl ergeben). Die mit 1 Liter Kuhmilch, die durch HCl auf p_H 4,5 gebracht ist, zugeführte Säuremenge erfordert also 1 Liter 0,05 — normale Lauge zur Neutralisation, in Natrium ausgedrückt etwa 1,15 g. Es werden also dem Körper recht beträchtliche Mengen Kationen entführt.

Wir können dahin zusammenfassen, daß eine Ansäuerung der als Säuglingsnahrung verwendeten Kuhmilch Vorteile verspricht, im allgemeinen dürften die der Milchsäure gegenüber Salzsäure überwiegen. Es erscheint aber dann notwendig, die Milch auf das Lipase- und Laktase-Optimum von p_H 4,5 möglichst genau einzustellen, weil durch die vermehrte Pufferungskapazität dem Organismus eine Verschiebung, z. B. von p_H 5 auf 4,5 große Schwierigkeiten bereiten würde; in solchen Fällen erscheint eine Verdünnung recht angebracht.

Soll aber die dadurch unter Umständen bedingte Erschwerung der alkalischen Darmverdauung oder die Verdünnung nach Möglichkeit vermieden werden, oder wird auf die peptische Verdauung Wert gelegt, dann käme Ansäuerung mit Salzsäure, etwa bis $p_H = 5{,}0$ in Betracht. Aus praktischen Gründen hat Herr Prof. Spiro das Acidol hierfür vorgeschlagen, das sich in Form von Tabletten leicht dosieren läßt und in dem Betain eine zum mindesten vollkommen unschädliche Komponente besitzt. Meine elektrometrischen Messungen haben seine Brauchbarkeit für unsere Zwecke bestätigt. (Vgl. Fig. 4, Kurve 8, und Tabelle 24.)

Bei den komplizierten Verhältnissen, die sich durch die verschie-

[1]) Zeitschr. f. Kinderheilk. 4, 208 (1912).

denen Säurezusätze ergeben, steht zu erwarten, daß die klinische Beobachtung auch kein einheitliches Bild zeigt. Wenn die Verdauung allein berücksichtigt wird, zeitigt der Salzsäurezusatz meist günstige Folgen. Da die Magensaftmenge dem p_H der zugeführten Nahrung direkt proportional zu sein scheint[1]), ist ganz allgemein saure Kost reizloser als neutrale und alkalische. Die Ansäuerung bedeutet also für den Säugling eine Funktionserleichterung. Nach den Untersuchungen von Marriott, Müller und Faber wird bei Kuhmilchnahrung etwa dreimal so viel HCl im Magen sezerniert als bei Frauenmilch; diese Menge kann durch Säurezusatz weitgehend vermindert werden.[2]) Wichtig ist hier auch die Feststellung von Scheer, Müller und Salomon[3]), daß die Magensaftsekretion bei nativer wie bei mit Milchsäure angesäuerter Milch gleich groß zu sein scheint, dagegen bei Salzsäuremilch geringer, ebenso die, daß bei Salzsäurezusatz die Menge des gespaltenen Fetts im Magen immer gesteigert gefunden wurde. Jedenfalls wird die „Magenzuckerkurve", die ein Maß für die Sekretionsleistung des Magens abgibt, durch den Milchsäurezusatz nicht beeinflußt.[4])

Doch können alle diese Beobachtungen nicht unsere grundsätzlichen Bedenken gegen den Salzsäurezusatz entkräften, zumal sich ja auch viele Stimmen für die günstige Wirkung der Milchsäure ausgesprochen haben.[5])

Zusammenfassung.

Die bisherigen Versuche, den Pufferungsvorgang darzustellen, werden diskutiert und die Vorzüge einer Methode erläutert, die auf der Grundlage der Untersuchungen von Koppel-Spiro und van Slyke in der hiesigen Anstalt von Leuthardt ausgearbeitet wurde.

Die gebräuchlichen Methoden und eine eigene Form der Wasserstoffelektrode, die zu fortlaufender Titration kleiner Flüssigkeitsmengen geeignet ist, werden beschrieben.

Die Methoden, die der Organismus zur Regelung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes anwendet, und die daraus sich ergebende Bedeutung der Pufferungskapaziät werden geschildert.

Die Pufferungen verschiedener Serumsysteme werden bestimmt.

---

[1]) F. Müller a. a. O.; vgl. dagegen Hofmann u. Rosenbaum a. a O.

[2]) Nach György, Die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Pädiatrie, Jahresber. über die ges. Kinderheilk. (1923), 10.

[3]) Jahrb. f. Kinderheilk. **106**, 86 (1924).

[4]) Schiff u. Mosse a. a. O.

[5]) Vgl. insbesondere Vogt a. a. O.